



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 23. SEP. 2022

Claudia Seeler

Notarin in Mannheim

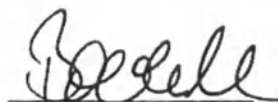


ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

«Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), в вариантах исполнения I. Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), вариант исполнения на 100 тестов» производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

**Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностика ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

Approved by**Roche Diagnostics GmbH****Date: 22 September 2022****i.v.****Christian Bovenkerk****Project Manager Regulatory Affairs****Stamp**

**Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim**

2022

REF			SYSTEM
09315268190	09315268500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 2570

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 574

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа B (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест используется как вспомогательный метод диагностики у пациентов с подозрением на хроническую сердечную недостаточность и для выявления легких форм сердечной дисфункции.^{1,2,3,4,5,6,7,8}

Тест также используется как вспомогательный метод при оценке степени тяжести сердечной недостаточности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.^{9,10}

Еще одним вариантом применения является стратификация риска у пациентов с острым коронарным синдромом^{11,12,13,14,15} и хронической сердечной недостаточностью, также тест может быть использован для контроля терапии у пациентов с дисфункцией левого желудочка.^{1,2,16,17,18,19,20}

Этот тест можно применять при оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.^{21,22,23,24,25,26,27,28,29} Его также используют в качестве вспомогательного метода для оптимизации кардиопротективной терапии при выявлении пациентов из группы риска, страдающих сахарным диабетом 2 типа и не имеющих установленных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.³⁰

Этот тест можно применять для выявления лиц с высоким риском развития фибрилляции предсердий среди пожилых людей.³¹

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Теоретическое обоснование

Характеристики натрийуретических пептидов

Доказана целесообразность определения уровней натрийуретических пептидов для контроля функции сердечно-сосудистой системы. Описаны следующие натрийуретические пептиды: предсердный натрийуретический пептид (ANP), натрийуретический пептид В-типа (BNP) и натрийуретический пептид С-типа (CNP).^{32,33}

ANP и BNP, являясь антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оказывают натрийуретическое и диуретическое действие и влияют на водно-электролитный баланс в организме.^{34,35,36}

Определение сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром, при котором системная перфузия не соответствует метаболическим потребностям организма. Это состояние развивается в результате структурной и/или функциональной патологии сердца, приводящей к снижению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или при нагрузке.^{1,2,3} Одним из функциональных предвестников СН может быть дисфункция левого желудочка.^{1,2}

СН является прогрессирующим заболеванием, при котором как у госпитализированных, так и у амбулаторных пациентов летальный исход в большинстве случаев обусловлен сердечно-сосудистыми причинами, главным образом внезапной смертью и прогрессированием СН.^{1,2}

Стандартная терминология, используемая для характеристики СН, основана на результатах измерения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), классификация СН охватывает широкий диапазон пациентов: от пациентов с нормальной ФВЛЖ [принятое значение $\geq 50\%$; СН с сохраненной ФВ (СНсФВ)] до пациентов с пониженной ФВЛЖ [принятое значение $< 40\%$; СН с пониженной ФВ (СНпФВ)]. Пациентов с ФВЛЖ 40-49 % относят к «серой зоне», которая определяется как СН с промежуточной ФВ

(СНпрФВ).^{1,2,3} Для подтверждения диагноза СН используются клинические данные и методы лучевой диагностики.^{1,2,3}

В зависимости от тяжести симптомов СН классифицируется на стадии (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [NYHA], функциональные классы I-IV).^{1,2}

Симптомы СН часто неспецифичны и не позволяют отличить СН от других состояний, таких как (некардиогенный) отек легких, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), пневмония или сепсис.^{1,2}

Клиническая значимость NT-proBNP при СН

У пациентов с дисфункцией левого желудочка концентрация BNP в сыворотке и плазме крови увеличивается, как и концентрация предположительно неактивного аминоконцевого фрагмента NT-proBNP. ProBNP, состоящий из 108 аминокислот, секретируется главным образом в желудочках сердца, расщепляясь в ходе этого процесса на физиологически активный BNP (77-108) и N-концевой фрагмент NT-proBNP (1-76).^{33,34}

В нескольких исследованиях была продемонстрирована значимость определения натрийуретического пептида, включая NT-proBNP, на всех этапах ведения пациентов с СН, от диагностики до контроля терапии. На этом основании рекомендации относительно его использования в клинической практике включены в основные международные руководства, часто с самым высоким уровнем доказательности и классом рекомендаций.^{1,2,3}

Применение NT-proBNP в диагностике СН

В руководстве Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению СН рекомендуется определять уровень натрийуретических пептидов, включая NT-proBNP, на начальном этапе диагностики.¹

У пациентов, у которых уровень NT-proBNP ниже рекомендуемых пороговых значений NT-proBNP для острого и постепенного развития заболевания, вероятность СН мала и поэтому нет необходимости в эхокардиографии, в то время как повышенный уровень NT-proBNP позволяет выявить пациентов, которым требуется дальнейшее обследование сердца.¹

Если распределить пациентов на группы в соответствии с функциональным классом по NYHA, уровень NT-proBNP будет тем выше, чем выше класс NYHA, и будет отражать степень тяжести сердечной недостаточности.¹⁰

Проведение теста также целесообразно на ранних стадиях СН, когда симптомы могут быть временными, а не присутствуют постоянно.³ Высокая чувствительность NT-proBNP также позволяет выявлять легкие формы сердечной дисфункции у пациентов со структурными заболеваниями сердца, протекающими бессимптомно.^{4,5,6,7,8}

Применение NT-proBNP при лечении СН в условиях стационара

У пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсированной СН, определение уровня натрийуретических пептидов перед выпиской полезно для классификации риска при выписке.^{1,16} Изменения уровней NT-proBNP во время госпитализации являются сильным предиктором исходов заболевания.^{16,37,38,39,40}

Снижение уровня NT-proBNP на $\geq 30\%$ коррелирует с благоприятным исходом, в то время как увеличение NT-proBNP на $> 30\%$ коррелирует с 6,6-кратным повышением риска повторной госпитализации или смерти в течение 6 месяцев.¹⁶

Применение NT-proBNP при лечении СН в амбулаторных условиях

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) измерение концентрации NT-proBNP в динамике может использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания, прогнозирования исходов и оценки успешности лечения.^{1,2,17,18,20,41,42}

Повышенные значения NT-proBNP являются значимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода; возрастающие значения свидетельствуют о наличии риска, в то время как выраженное снижение уровня NT-proBNP указывает на улучшение состояния и более благоприятный прогноз.^{1,2,17,43} При изменении

Elecsys proBNP II

cobas®

уровней NT-proBNP на фоне лечения хронической СН их снижение в динамике коррелирует с улучшением клинических исходов.^{1,2,18,20} Такая интерпретация результатов определения NT-proBNP применима и при использовании нового класса препаратов, представляющих собой комбинации ингибитора непрямого ангиотензина (ARNI, например сакубитрил-валсартан): в отличие от BNP, расщепление NT-proBNP не ингибируется препаратом, поэтому он не оказывает влияния на результаты определения NT-proBNP.^{19,44,45} У пациентов, получающих сакубитрил-валсартан, наблюдалось быстрое и устойчивое снижение уровня NT-proBNP, отражающее уменьшение напряжения стенки миокарда,³⁴ а также благоприятные эффекты препарата, связанные с более низкой частотой сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН.²⁰

Применение NT-proBNP у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В нескольких клинических исследованиях была единообразно продемонстрирована дифференцированная взаимосвязь между концентрацией циркулирующего в крови NT-proBNP и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: как единичные измерения, так и изменения в динамике прогнозируют возникновение последующих сердечно-сосудистых событий.^{21,22,23,24,25,26,27,28,29}

В исследовании PONTIAC³⁰ по уровням NT-proBNP > 125 пг/мл определяли пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принадлежащих к группе высокого риска, которые не имели в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. Эти пациенты получали лечение по усиленному алгоритму с повышением доз антагонистов ренин-ангиотензиновой системы и бета-блокаторов до максимального переносимых. За 2 года наблюдения эта стратегия привела к снижению частоты госпитализаций и смерти от сердечных заболеваний на 65 %.

Применение NT-proBNP у пациентов с фибрилляцией предсердий

Значения NT-proBNP являются независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, в том числе манифестации и рецидива фибрилляции предсердий (ФП).⁴⁶

Уровни NT-proBNP имеют прямую связь с распространенностью фибрилляции предсердий у населения в возрасте 65 лет и старше.^{47,48}

В исследовании STROKESTOP II³¹ все жители Стокгольма в возрасте 75–76 лет (n = 28712) были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из двух групп: группу участников, приглашенных в программу скрининга фибрилляции предсердий, или контрольную группу. У 6868 человек, согласившихся принять участие в программе скрининга, регистрировали индексную ЭКГ (ЭКГ в течение 30 с) с использованием портативного устройства с одним отведением и у 6315 участников без диагностированной фибрилляции предсердий исследовали уровень NT-proBNP. Участников стратифицировали в группу низкого риска (NT-proBNP < 125 пг/мл) и группу высокого риска (NT-proBNP ≥ 125 пг/мл). Участникам из группы высокого риска (n = 3766) с синусовым ритмом на индексной ЭКГ был предложен расширенный ЭКГ-скрининг (2-недельная периодическая регистрация ЭКГ с помощью портативного прибора четыре раза в день в амбулаторных условиях). Этот поэтапный массовый скрининг позволил выявить 4,4 % участников с высоким риском с недиагностированной фибрилляцией предсердий.

Кроме того, уровень NT-proBNP был включен в шкалу оценки риска инсульта ABC, которая учитывает такие данные, как возраст, концентрация биомаркеров (сTnT-hs и NT-proBNP) и наличие в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки. Было показано, что шкала оценки риска инсульта ABC существенно улучшает прогнозирование риска развития инсульта у пациентов с ФП по сравнению с широко используемой шкалой CHA2DS2-VASc.⁴⁹ Результаты исследования ENGAGE AF TIMI 48, в котором изучалось применение шкалы оценки риска инсульта ABC и шкалы оценки риска кровотечений ABC (с учетом возраста, концентрации биомаркеров GDF-15 и сTnT-hs, уровня гемоглобина и наличия в анамнезе случаев кровотечения), подтвердили, что с помощью этих шкал можно выявлять пациентов с ФП, которым показано применение пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина K.⁵⁰

Применение NT-proBNP в других популяциях с высоким риском развития ССЗ/СН

NT-proBNP также может использоваться у пациентов с острым коронарным синдромом для прогнозирования течения заболевания. По данным исследования GUSTO IV, в котором участвовало более 6800 пациентов, NT-proBNP оказался самым сильным независимым

предиктором одногодичной смертности у пациентов с острым коронарным синдромом.¹⁵

Измерение NT-proBNP можно применять для выявления лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, которые получают лечение по поводу других состояний. Этот показатель можно использовать для контроля применения и дозирования противоопухолевых препаратов⁵¹ или препаратов, вызывающих задержку жидкости или перегрузку объемом (например, ингибиторы ЦОГ-2, нестероидные противовоспалительные препараты).^{52,53,54,55,56} Измерение уровня NT-proBNP можно проводить перед некардиальным хирургическим вмешательством для оценки периоперационного кардиального риска.⁵⁷

По данным мета-анализа, включающего 95617 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, концентрация NT-proBNP является сильным предиктором манифестации СН и дополняет предикторы хронической сердечной недостаточности и инсульта. Эти данные свидетельствуют о том, что NT-proBNP может служить биомаркером в рамках новых терапевтических подходов, которые включают СН в первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.⁵⁸

Тест Elecsys proBNP II содержит два моноклональных антитела, которые распознают эпитопы, расположенные в N-концевом фрагменте (1-76) proBNP (1-108).

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: Антиген в образце (15 мкл), биотинилированное моноклональное NT-proBNP-специфичное антитело и моноклональное NT-proBNP-специфичное антитело, меченное рутиевым комплексом^{a)}, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или е-штрих-коде.

a) Три(2,2'-бипиридил)рутевий(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как PBNPX.

- | | |
|----|--|
| M | Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;
консервант. |
| R1 | Анти-NT-proBNP-Ат-биотин (серая крышка), 1 флакон, 9 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело (мышинное) к NT-proBNP 1.1 мкг/мл; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 5.8;
консервант. |
| R2 | Анти-NT-proBNP-Ат-Ru(bpy) ₃ ²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 9 мл:
Моноклональное антитело к NT-proBNP (овечье), меченное рутиевым комплексом, 1.1 мкг/мл; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 5.8; консервант. |

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

Предупреждение: обращайтесь с отходами как с потенциальным

Elecsys proBNP II

cobas®

биологически опасным материалом. Утилизируйте отходы в соответствии с утвержденными инструкциями и методиками.

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и образцов (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

Приготовление рабочего раствора

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните реагенты Elecsys в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрокапсул во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в не вскрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
после вскрытия при 2-8 °C	12 недель
на борту анализаторов	8 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепаринизированная, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

Могут быть использованы пробирки для плазмы с разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + интерсепт в пределах $\leq \pm 10$ пг/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 3 дня при 20-25 °C, 6 дней при 2-8 °C, 24 месяца при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азида.

Перед началом проведения исследования убедитесь, что температура образцов, калибраторов и контрольных материалов соответствует 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы, калибраторы и контрольные материалы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 09315292190, proBNP II CalSet, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 04917049190, PreciControl Cardiac II, для 4 x 2.0 мл
- [REF] 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 мл дилуэнта для разведения образца
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор **cobas e**

Вспомогательные материалы для анализатора **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, субстрат-реагент
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, промывающий буфер
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, моющий раствор для добавления в дистиллированную воду
- [REF] 11933159001, Adapter for SysClean, адаптер (контейнер) для промывки
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 шт., реакционные пробирки
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 шт., наконечники для дозатора
- [REF] 11800507001, Clean-Liner, резервуар для отходов

Дополнительные материалы для анализаторов **cobas e 601** и **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
- [REF] 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Дополнительный материал для всех анализаторов:

Elecsys proBNP II

cobas®

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически. Необходимые для проведения теста параметры должны быть считаны со штрих-кода реагента. Если штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную.

Анализаторы **cobas e 601** и **cobas e 602**: Необходимо использовать раствор PreClean M.

Доведите температуру охлажденных реагентов примерно до 20 °C и установите их на диск реагентов (20 °C), находящийся на борту анализатора. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

Калибровка

Прослеживаемость: данный метод стандартизирован относительно теста Elecsys proBNP (REF 03121640122), который, в свою очередь, прослеживается до чистого синтетического NT-proBNP (1-76) по массе.

Каждая упаковка реагентов Elecsys содержит этикетки со штрих-кодом с информацией, специфичной для калибровки конкретного лота реагента. Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии реагентов с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации на анализаторе).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагента
- каждые 7 дней при использовании на борту анализатора одного и того же набора реагентов
- по требованию: например, когда контрольные результаты выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Cardiac II.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества с использованием контрольных материалов для различных диапазонов концентраций должен выполняться минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты с реагентами и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце (в пмоль/л или в пг/мл).

Коэффициенты пересчета: $\text{пмоль/л} \times 8.457 = \text{пг/мл}$
 $\text{пг/мл} \times 0.118 = \text{пмоль/л}$

Ограничения — интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были

проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 428 мкмоль/л или ≤ 25 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 14326 нмоль/л или ≤ 3500 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1500 МЕ/мл
IgG	≤ 6.0 г/дл
IgA	≤ 1.6 г/дл
IgM	≤ 1.0 г/дл

Критерий: Степень извлечения в пределах ± 10 пг/мл от исходного значения для образцов ≤ 100 пг/мл и в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 100 пг/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях NT-proBNP до 35400 пмоль/л (300000 пг/мл).

In vitro были протестированы 51 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

В крайне редких случаях (общемировой показатель заболеваемости: < 1 на 10 миллионов) при использовании теста могут наблюдаться противоречивые результаты (значения $<$ нижнего предела обнаружения), связанные с наследственной изменчивостью NT-proBNP.

Модули **cobas e 601** и **cobas e 602**:

Примечание: необходимо, только если тест Elecsys proBNP II выполняется на том же модуле анализатора, что и тест Elecsys Troponin I / Troponin I STAT.

Убедитесь, что в Списке специальных промывок (Screen (Экран) → Utility (Утилиты) → Special Wash (Специальная промывка) → Immune (Иммунная)) тест Elecsys proBNP II объединен со всеми тестами, выполняемыми на анализаторе.

От теста	Этап	К тесту	Этап 0	Этап 1	Этап 2
Elecsys proBNP II	1	все тесты	X	X	X

Описанные изменения в Список специальных промывок вводятся вручную. Более подробная информация приведена в Руководстве оператора.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

10-35000 пг/мл или 1.18-4130 пмоль/л (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 10 пг/мл (< 1.18 пмоль/л). Значения выше диапазона измерений отображаются как > 35000 пг/мл (> 4130 пмоль/л) или до 70000 пг/мл (8260 пмоль/л) для образцов с 2-кратным разведением.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 8 пг/мл (0.944 пмоль/л)

Предел обнаружения = 10 пг/мл (1.18 пмоль/л)

Предел количественного определения = 50 пг/мл (5.9 пмоль/л)

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в

Elecsys proBNP II



соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} перцентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности $\leq 20\%$.

Разведение

Образцы с концентрациями NT-proBNP выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal 2. Рекомендованное соотношение для разведения 1:2 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 1770 пмоль/л или > 15000 пг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Разведение до 1:10 может повлечь за собой отклонения от теоретического значения, составляющие не более 25 %.

Клинические данные

Интерпретация значений NT-proBNP

С возрастом атеросклероз и процессы старения сердца (например, фиброз) приводят к дисфункции миокарда. Развитие сердечной дисфункции отличается у разных пациентов и на ранних стадиях протекает бессимптомно.^{59,60} Уровни NT-proBNP отражают функцию сердца или ее нарушение соответственно. С возрастом повышение уровня NT-proBNP чаще встречается у клинически здоровых людей, что отражает растущую частоту сердечной дисфункции.

Значения NT-proBNP нужно интерпретировать в сочетании с данными анамнеза, результатами клинического осмотра и другими данными (такими как результаты лучевой диагностики и лабораторных исследований, сопутствующие заболевания, эффекты лечения).

Ожидаемые значения

Концентрации NT-proBNP в референсной группе показаны в таблицах ниже; они отражают уровни NT-proBNP у лиц, не имеющих установленных сердечно-сосудистых заболеваний, и не должны использоваться для дифференциальной диагностики СН.

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Референсная группа

Концентрация циркулирующего NT-proBNP была определена в образцах, отобранных у 4266 участников проведенного в Германии исследования Gutenberg Health Study в возрасте от 35 до 74 лет.⁶¹ У участников этого исследования не было таких распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, как перенесенный инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность или фибрилляция предсердий. Данные описательной статистики для концентраций NT-proBNP (пг/мл) в референсной группе представлены в приведенной ниже таблице:

Возраст (лет)	Мужчины				Женщины			
	Медиана	95-й процентиль	97.5-й процентиль	99-й процентиль	Медиана	95-й процентиль	97.5-й процентиль	99-й процентиль
35-44	18.9	90.8	115	137	59.9	202	237	311
45-54	23.5	121	173	273	63.8	226	284	395
55-64	47.4	262	386	920	81.8	284	352	417
65-74	89.3	486	879	2346	133	470	623	784
Все	35.6	238	344	703	78.6	304	389	509

Концентрация циркулирующего NT-proBNP также была определена в образцах, отобранных у 2812 участников исследования в возрасте от 20 до 70 лет и старше, которые были включены в программу скрининга сердечно-сосудистых заболеваний в центре третичной медицинской помощи в г. Тайбэй, Тайвань.⁶² У участников этого исследования не было известных сердечно-сосудистых или сопутствующих системных заболеваний, а также структурных заболеваний сердца. Данные описательной статистики для концентраций NT-proBNP (пг/мл) в референсной группе представлены в приведенной ниже таблице:

Возраст (лет)	Мужчины (N = 1836)				Женщины (N = 976)			
	N	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	N	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль
20-29	48	9	5.0	19.7	33	30.1	10.3	41.9
30-39	369	13.5	5.0	29.7	153	34.9	20.8	60.4
40-49	708	17	7.8	32.4	346	40.1	18.9	62.5
50-59	558	22.8	11.6	42.6	310	44.4	27.3	64.7
60-69	130	31.5	16.6	59.1	112	61.7	30.8	85.2
≥ 70	23	66.1	34.2	106.6	22	77.5	46.3	123.0

В популяции детей в возрасте от 1 до 18 лет с использованием теста Elecsys proBNP, ^[REF] 03121640122, были получены следующие значения NT-proBNP.⁶³

Возраст (лет)	N	NT-proBNP (нг/л)	
		75-й процентиль	97.5-й процентиль
1-3	13	231	320
4-6	21	113	190
7-9	32	94	145
10	11	73	112
11	69	93	317
12	21	95	186
13	23	114	370
14	18	68	363
15	24	74	217
16	24	85	206
17	24	71	135
18	12	53	115

Рекомендуемые пороговые значения для диагностики хронической сердечной недостаточности при постепенном развитии заболевания

Elecsys proBNP II



Согласно данным ряда исследований и руководству ESC пороговое значение NT-proBNP для принятия решения при диагностике СН в случае постепенного развития заболевания составляет 125 пг/мл.^{1,3,64,65,66,67,68} Значения NT-proBNP < 125 пг/мл с высоким уровнем достоверности исключают сердечную дисфункцию у пациентов с симптомами, указывающими на СН, например с одышкой. Значения NT-proBNP ≥ 125 пг/мл могут указывать на сердечную дисфункцию и связаны с повышенным риском кардиальных осложнений (инфаркт миокарда, СН, смерть). Согласно руководству ESC пороговое значение натрийуретических пептидов характеризуется очень высокой отрицательной прогностической значимостью (NPV), составляющей от 94 до 98 %, и положительной прогностической значимостью (PPV), составляющей от 44 до 57 %.¹

Пациенты со стабильной СН (n = 721), включая пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (n = 176) и пациентов с хронической сердечной недостаточностью (n = 545), были сопоставлены с референсной группой (n = 2264).

Анализ ROC-кривой при пороговом значении 125 пг/мл показал чувствительность 90 % и специфичность 93 %.

Корреляция NT-proBNP с функциональным классом по NYHA у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

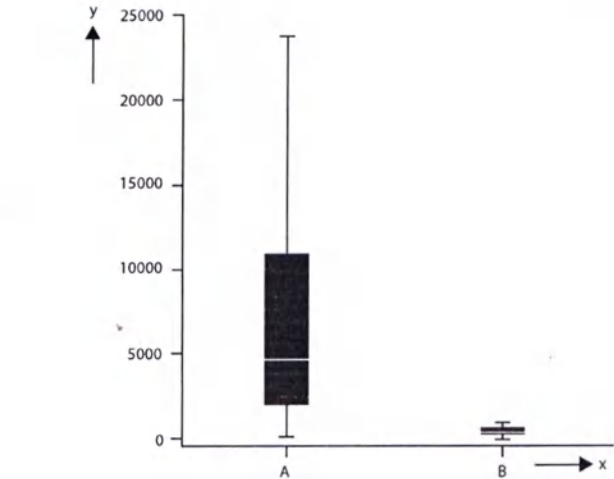
Значения NT-proBNP (пг/мл) у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (большинство пациентов получали терапию):

Функциональный класс по NYHA				
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
N	182	250	234	35
Среднее значение	1016	1666	3029	3465
Станд. откл. (SD)	1951	2035	4600	4453
Медиана	342	951	1571	1707
5-й процентиль	32.9	103	126	148
95-й процентиль	3410	6567	10449	12188
% > 125 пг/мл	78.6	94.0	95.3	97.1

Рекомендуемые пороговые значения для диагностики хронической сердечной недостаточности при остром развитии заболевания

Клиническое исследование ICON (International Collaborative NT-proBNP)¹⁰

Концентрации NT-proBNP были определены в образцах, отобранных у 1256 пациентов, поступивших с острой одышкой в отделения неотложной помощи четырех больниц. В эту группу входили пациенты с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, СН или заболеванием легких в анамнезе. У 720 пациентов одышка была обусловлена обострением СН; у остальных пациентов одышка была связана с другими причинами. Данные описательной статистики для концентраций NT-proBNP (пг/мл) в обеих группах показаны на следующем графике (адаптирован на основе данных клинического исследования ICON):¹⁰



X -> A: Обострение СН (n = 720); B: Другие заболевания (n = 536)
Y -> NT-proBNP (пг/мл)

Диагноз	Медиана (МКИ) NT-proBNP, пг/мл
Обострение СН	4639 (1882-10818)
Другие заболевания	108 (37-381)

Используя оптимальные пороговые значения, установленные исследовательской группой ICON и показанные в таблице ниже, врачи могут повысить специфичность и точность диагностики СН у пациентов с острой одышкой в отделениях неотложной помощи.

Категория	Оптимальное пороговое значение пг/мл	Чувствительность %	Специфичность %	PPV %	NPV %	Точность %
Подтверждающее пороговое значение						
< 50 лет (n = 184)	450	97	93	76	99	94
50-75 года (n = 537)	900	90	82	83	88	85
> 75 лет (n = 535)	1800	85	73	92	55	83
Исключающее пороговое значение						
Все пациенты (n = 1256)	300	99	60	77	98	83

Сравнение эффективности NT-proBNP в диагностике острой сердечной недостаточности у представителей азиатской и европеоидной рас⁶⁹

Концентрации NT-proBNP были определены в образцах, отобранных у пациентов, поступивших с острой одышкой в отделения неотложной помощи в Сингапуре (n = 606) и в Новой Зеландии (n = 500). В эту группу входили пациенты с артериальной гипертензией,

Elecsys proBNP II



гиперлипидемией, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, СН или заболеванием легких в анамнезе. Концентрация NT-proBNP у пациентов с окончательным диагнозом острой сердечной недостаточности составила 4234 [2008-9799] пг/мл в Сингапуре (медиана [25-75-й процентиль], n = 148) и 4429 [2123-9479] пг/мл в Новой Зеландии (n = 180).

Диагностическая эффективность NT-proBNP при пороговых значениях, установленных в исследовании ICON¹⁰, показана в таблице ниже для обеих групп:

Категория	Оптимальное пороговое значение пг/мл	Чувствительность %	Специфичность %	PPV %	NPV %	Точность %
Подтверждающее пороговое значение						
< 50 лет						
Сингапур (n = 196)	450	100	91	58	100	92
Новая Зеландия (n = 41)		86	76	43	96	78
50-75 года						
Сингапур (n = 350)	900	88	83	68	95	85
Новая Зеландия (n = 236)		91	75	58	96	80
> 75 лет						
Сингапур (n = 60)	1800	79	81	73	85	80
Новая Зеландия (n = 223)		87	63	69	84	75
Исключающее пороговое значение						
Все пациенты						
Сингапур (n = 606)	300	97	73	54	99	79
Новая Зеландия (n = 500)		97	42	49	96	62

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов пулированной человеческой сыворотки и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Повторяемость				
	Среднее значение		Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	12.3	1.45	1.70	0.201	13.9
Сыворотка крови человека 2	55.9	6.60	2.62	0.309	4.7
Сыворотка крови человека 3	129	15.2	3.07	0.362	2.4
Сыворотка крови человека 4	423	49.9	8.91	1.05	2.1
Сыворотка крови человека 5	925	109	23.0	2.71	2.5
Сыворотка крови человека 6	1924	227	43.8	5.17	2.3
Сыворотка крови человека 7	15620	1843	248	29.3	1.6
Сыворотка крови человека 8	33526	3956	778	91.8	2.3
PC CARDII ^{b)} 1	132	15.6	3.29	0.388	2.5
PC CARDII2	4477	528	135	15.9	3.0

b) PC CARDII = PreciControl Cardiac II

Анализатор cobas e 411					
Образец	Внутрилабораторная прецизионность				
	Среднее значение		Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	12.3	1.45	2.95	0.348	24.0
Сыворотка крови человека 2	55.9	6.60	4.35	0.513	7.8
Сыворотка крови человека 3	129	15.2	7.40	0.873	5.7
Сыворотка крови человека 4	423	49.9	18.0	2.12	4.3
Сыворотка крови человека 5	925	109	44.3	5.23	4.8

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
	Повторяемость				
Образец	Среднее значение		Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	21.6	2.55	1.63	0.192	7.6
Сыворотка крови человека 2	68.3	8.06	1.96	0.231	2.9
Сыворотка крови человека 3	145	17.1	3.24	0.382	2.2
Сыворотка крови человека 4	467	55.1	12.8	1.51	2.7
Сыворотка крови человека 5	1004	118	20.0	2.36	2.0
Сыворотка крови человека 6	2075	245	38.9	4.59	1.9
Сыворотка крови человека 7	15985	1886	371	43.8	2.3
Сыворотка крови человека 8	34624	4086	609	71.9	1.8
PC CARDII1	140	16.5	2.48	0.293	1.8
PC CARDII2	4721	557	70.2	8.3	1.5

Реагент для перекрестного связывания	Испытанная концентрация
Адреномедуллин	1.0 нг/мл
Альдостерон	0.6 нг/мл
Ангиотензин I	0.6 нг/мл
Ангиотензин II	0.6 нг/мл
Ангиотензин III	1.0 нг/мл

Elecsys proBNP II

cobas®

Реагент для перекрестного связывания	Испытанная концентрация
ANP ₂₈	3.1 мкг/мл
Arg-вазопрессин	1.0 нг/мл
BNP ₃₂	3.5 мкг/мл
CNP ₂₂	2.2 мкг/мл
Эндотелин	20 пг/мл
NT-proANP ₁₋₃₀ (preproANP ₂₆₋₅₅)	3.5 мкг/мл
NT-proANP ₃₁₋₆₇ (preproANP ₅₆₋₉₂)	1.0 нг/мл
NT-proANP ₇₉₋₉₈ (preproANP ₁₀₄₋₁₂₃)	1.0 нг/мл
Ренин	50 нг/мл
Уродилатин	3.5 мкг/мл

Справочная информация

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology. Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013 15;128(16):1810-1852.
- Taylor CJ, Rutten FH, Brouwer JR, et al. Practical guidance on heart failure diagnosis and management in primary care: recent EPCS recommendations. *Br J Gen Pract*. 2017;67(660):326-327.
- Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta* 2004;341:41-48.
- McGrady M, Reid CM, Shiel L, et al. NT-proB natriuretic peptide, risk factors and asymptomatic left ventricular dysfunction: results of the SCReening Evaluation of the Evolution of New Heart Failure study (SCREEN-HF). *Int J of Card* 2013;169(2):133-138.
- Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):345-353.
- O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Journ of Card Fail* 2005;11(5):9-14.
- Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N, et al. Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and pre-clinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy *European Journal of Heart Failure* 2013;15:1102-1112.
- Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997;47(3):287-296.
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients The International Collaborative of NT-proBNP Study *Euro Heart Journ* 2006;27(3):330-337.
- Richards AM, Nicholls GM, Yandle TG, et al. Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin: New Neurohormonal Predictors of Left Ventricular Function and Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation* 1998;97:1921-1929.
- Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-333.
- Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Riiskjaer M, et al. Risk prediction in acute coronary syndrome from serial in-hospital measurements of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Acute Card Care* 2008;10:159-166.
- Dallmeier D, Pencina MJ, Rajman I, et al. Serial measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary heart disease. *PLoS One* 2015;28;10(1):e0117143.
- James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. NT proBNP and other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients with Unstable Coronary Artery Disease. GUSTO IV Substudy. *Circulation* 2003;108:275-281.
- Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in. *Circulation* 2004;110(15):2168-2174.
- Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;16;52(12):997-1003.
- Januzzi JL, Throughton R. Are Serial BNP Measurements Useful in Heart Failure Management? Serial Natriuretic Peptide Measurements Are Useful in Heart Failure Management. *Circulation* 2013;127:500-508.
- Mair J, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? 2016 12. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(4):321-328.
- Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic Implications of changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425-2436.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579-88.
- Bergmark BA, Morrow DA, Bhatt DL, et al. Natriuretic peptides versus a clinical history of heart failure for risk prediction in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(19):681.
- Bidaskosh A, Lambooy SPH, Heerspink HJ, et al. Predictive Properties of Biomarkers GDF-15, NTproBNP, and hs-TnT for Morbidity and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes With Nephropathy. *Diabetes Care*. 2017;40(6):784-792.
- Hamano K, Nakadaira I, Suzuki J, et al. N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:585-589.
- Hillis GS, Welsh P, Chalmers J, et al. The relative and combined ability of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(1):295-303.
- Bruno G, Landi A, Barutta F, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide is a stronger predictor of cardiovascular mortality than C-reactive protein and albumin excretion rate in elderly patients with type 2 diabetes: The Casale Monferrato population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2677-2682.
- Neuhold S, Resl M, Huelsmann M, et al. Repeat measurements of glycated haemoglobin A(1c) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: divergent behaviour in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(12):1292-8.
- Wolsk E, Claggett B, Diaz R, et al. Increases in Natriuretic Peptides Precede Heart Failure Hospitalization in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017;136(16):1560-1562.
- Jarolim P, White WB, Cannon CP, et al. Serial measurement of natriuretic peptides and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(7): 1510-1515.
- Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1365-72.
- Kemp Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E, et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. *Europace* 2020;22(1):24-32.
- De Bold AJ. Atrial Natriuretic Factor: A Hormone Produced by the Heart. *Science* 1985;230:767-770.

Elecsys proBNP II

cobas®

- 33 Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999;134:437-444.
- 34 Clerico A, Passino C, Franzini M, et al. Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: Where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides. *Clin Chimica Acta* 2015;443:17-24.
- 35 De Bold AJ, Boerenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
- 36 Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, et al. Relationship of Increased Plasma Atrial Natriuretic Factor and Renal Sodium Handling During Immersion-induced Central Hypervolemia in Normal Humans. *J Clin Invest* 1987;79:738-745.
- 37 Eurlings LW, Sanders-van Wijk S, van Kraaij DJ, et al. Risk stratification with the use of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements during admission and early after discharge in heart failure patients: post hoc analysis of the PRIMA study. *J Card Fail* 2014;20(12):881-890.
- 38 Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart* 2014;100(2):115-125.
- 39 Stienen S, Salah K, Dickhoff C, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Measurements Until a 30% Reduction Is Attained During Acute Decompensated Heart Failure Admissions and Comparison With Discharge NT-proBNP Levels: Implications for In-Hospital Guidance of Treatment. *J Card Fail* 2015;21(11):930-934.
- 40 Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? *Eur J Heart Fail* 2015;17(9):936-944.
- 41 Savarese G, Musella F, D'Amore C, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2014;2(2):148-158.
- 42 Sargento L, Satendra M, Longo S, et al. Early NT-proBNP decrease with ivabradine in ambulatory patients with systolic heart failure. *Clin Cardiol*. 2013;36(11):677-682.
- 43 Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-1538.
- 44 Packer M, McMurray JJV, Desai Akshay S, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation* 2015;6:131(1):54-61.
- 45 Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-1395.
- 46 Latini R, Masson S, Pirelli S, et al. Circulating cardiovascular biomarkers in recurrent atrial fibrillation: data from the GISSI-Atrial fibrillation trial. *J Intern Med* 2011;269(2):160-171.
- 47 Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009;120:1768-1774.
- 48 Seegers J, Zabel M, Gruter T, et al. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation. *Open Heart* 2015;2:e000182.
- 49 Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1582-90.
- 50 Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760-771.
- 51 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.
- 52 Brune K, Katus HA, Moecks J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict the risk of cardiovascular adverse events from antiinflammatory drugs: apilot trial. *Clin Chem* 2008;54(7):1149-1157.
- 53 Bojunga J, Sarrazin C, Hess G, et al. Elevated plasma levels of Nterminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic hepatitis C during interferon-based antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2006;12(36):5875-5877.
- 54 Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug safety* 2006;29(7):567-586.
- 55 Giannitsis E. Rationale for testing the cardiovascular risk for patients with COX-2 inhibitors on the basis of biomarker NT-proBNP. *Clin Lab* 2005;51(1-2):63-83.
- 56 Häupl T, Burmester GR, Giannitsis E, et al. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide: a biomarker for detecting cardiovascular risks in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):838-839.
- 57 Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients undergoing noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32.
- 58 Natriuretic Peptides Studies Collaboration. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(10):840-849.
- 59 Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-1718.
- 60 Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnea. *Eur J Heart Fail* 2004;6:63-70.
- 61 Tzikas S, Keller T, Wild PS, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide in the general population/insights from the Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(5):1125-33.
- 62 Liao JN, Chao TF, Kuo JY, et al. Age, sex and blood pressure-related influences on reference values of left atrial deformation and mechanics from a large-scale Asian population. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):e006077.
- 63 Albers S, Mir TS, Haddad M, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(1):80-85.
- 64 Al-Barjas M, Nair D, Morris R, et al. How can the role of N terminal pro B Natriuretic Peptide (NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? A prospective observational comparative study. *Eur J Heart Fail* 2004;3:51 Supplement 1.
- 65 Gustafsson F, Badskjær J, Hansen F, et al. Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography. *Heart Drug* 2003;3:141-146.
- 66 Zaphiriou A, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study.
- 67 Gustafsson F, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail*. 2005 Jun;11(5 Suppl):S15-20.
- 68 Taylor CJ, et al. Primary care REFerral for Echocardiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract*. 2017 Feb;67(655):e94-e102.

Elecsys proBNP II

cobas®

- 69 Ibrahim I, Kuan WS, Frampton C, et al. Superior performance of N-terminal pro brain natriuretic peptide for diagnosis of acute decompensated heart failure in an Asian compared with a Western setting. *Eur J Heart Fail.* 2017 feb;19(2):209-217.
- 70 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Сводный отчет о безопасности и технических характеристиках представлен по ссылке:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем для растворения
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Показания

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения N-концевого фрагмента пронатрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест используется как вспомогательный метод диагностики у пациентов с подозрением на хроническую сердечную недостаточность и для выявления легких форм сердечной дисфункции.

Тест также используется как вспомогательный метод при оценке степени тяжести сердечной недостаточности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Еще одним вариантом применения является стратификация риска у пациентов с острым коронарным синдромом и хронической сердечной недостаточностью, также тест может быть использован для контроля терапии у пациентов с дисфункцией левого желудочка.

Этот тест можно применять при оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Его также используют в качестве вспомогательного метода для оптимизации кардиопротективной терапии при выявлении пациентов из группы риска, страдающих сахарным диабетом 2 типа и не имеющих установленных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Этот тест можно применять для выявления лиц с высоким риском развития фибрилляции предсердий среди пожилых людей. Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 10 пг/мл (1,18 пмоль/л).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 50 до 35000 пг/мл в пределах 80-120%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации (CV):

В диапазоне концентраций: 10-50 пг/мл SD ≤ 6 пг/мл

В диапазоне концентраций: 50-100 пг/мл CV ≤ 13 %

В диапазоне концентраций: 100-250 пг/мл CV ≤ 8 %

В диапазоне концентраций: >250 пг/мл CV ≤ 5 %

Тест на открытие

Соответствие измеренной концентрации аналита в пробе, полученной путем смешивания равных объемов калибратора с низким уровнем концентрации и калибратора с высоким уровнем концентрации, составляет 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, пг/мл
20%	2000-9000
50%	10000-20000
80%	22000-31000

pH (при 25 °C)

R1 5,7-5,9

R2 5,7-5,9

M 7,4±0,05

Плотность

R1 0,914-1,117 г/см³

R2 0,916-1,120 г/см³

M 1,01 г/см³ ± 5%

Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8°C. Срок хранения невскрытой кассеты – до окончания указанного срока годности (максимально 18 месяцев с даты изготовления, дату изготовления см. на упаковке).

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), вариант исполнения на 100 тестов

Продукция Рош, обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется пользователю вместе с отгрузочными документами и иными. Дополнительно, пользователь всегда имеет возможность скачать инструкцию на нужном языке с сайта, ссылка на который указана на упаковке медицинского изделия.

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64.

Для получения электронной версии инструкции необходимо перейти на сайт, указанный на маркировке изделия, выбрать интересующий каталожный номер изделия и использовать ту версию инструкции, которая предназначена для использования на территории РФ (в наименовании такой версии указано «RU»).

Упаковка

Реагенты в наборе готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента.

Кассета с реагентами промаркирована как PBNPX.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 6,5 мл, флакон с серой крышкой – R1, объем реагента во флаконе 9 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 9 мл.

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 20

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

мл±10%

Размеры (длина/ширина/высота): 84 мм±10%/ 37 мм ±10%/

105 мм ±10%

Толщина стенки: 0,5 мм±10%.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты (Флакон с реагентом M (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (серая крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка):

Длина (всей крышки): 28 мм ± 0,2 мм

Ширина (всей крышки): 28 мм ± 0,2 мм

Высота (всей крышки): Не более 19,9 мм

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота)): 95 мм ±10% x 45 мм ±10% x 114 мм ±10%.

Вес: 128 г ±10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

В соответствии с Регламентом EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратитесь к инструкции по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Знак CE с указанием номера уполномоченного органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Вверх		QR – код
	Опасность для здоровья		Уникальный идентификатор товара

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
4. Название и адрес производителя
5. Страна происхождения
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 100 испытаний
8. Номер лота
9. Срок годности
10. Только для диагностики *in vitro*
11. CE-маркировка с указанием номера уполномоченного органа
12. Температурные ограничения
13. Предупреждение: Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
14. Кодовое обозначение опасности: H317
15. Коды мер предосторожности: P261, P272, P280, P501
16. Коды ответных мер: P333+P313, P362+P364
17. Предупреждение: Опасность для здоровья
18. QR – код
19. Дата изготовления

20. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху

21. Логотип изготовителя

22. Уникальный идентификатор товара

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. ACN (номер теста)
4. Состав
5. Номер лота
6. Срок годности
7. Температурный диапазон
8. Только для диагностики *in vitro*
9. QR-код
10. Штрих-код
11. Логотип изготовителя
12. Предупреждение: Опасность для здоровья
13. Кодовое обозначение опасности: H317

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа B (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), вариант исполнения на 100 тестов

Регистрационное удостоверение № P3H 2021/14423 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики *in vitro*

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Инструкция по применению на русском языке на бумажном носителе предоставляется отдельно (для запроса необходимо обратиться к уполномоченному представителю на территории РФ, контакты см. выше).

Кат. номер 09315268190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), вариант исполнения на 100 тестов с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированных контейнерах, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на

анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), вариант исполнения на 100 тестов соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Примечание:

Анализаторы и модули иммунохимических cobas e:

cobas e 411: Анализатор иммунохимический электрохемилюминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478.

cobas e 602: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801).

cobas e 601: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 (состоит из модулей cobas c 501 и cobas e 601).

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Используются совместно с

Набор калибраторов для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (ProBNP II CalSet cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, регистрационное удостоверение № РЗН 2021/14057.

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 23 сентября 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

09315268500V2.0

Elecsys proBNP II

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), в вариантах исполнения

- I. Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), вариант исполнения на 100 тестов»

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 22 сентября 2022 года

[подпись]

Кристиан Бовенкерк (Christian Bovenkerk)

Менеджер проекта отдела нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Справочная информация

- 1 Пониковски П, Вурс А.А., Анкер С.Д. (Ponikowski P, Voors AA, Anker SD) и др. 2016 "ESC Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности". "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2016;18(8):891-975.
- 2 Янси К.В., Джессуп М., Бозкурт Б. (Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B) и др. 2013 "ACCF/АНА руководство по борьбе с сердечной недостаточностью: доклад Американского коллегии кардиологов. Фонд Американской сердечной ассоциации Целевая группа по практическим рекомендациям". Журнал "Кровообращение" 2013 15;128(16):1810-1852.
- 3 Тейлор К.Д., Руттен Ф.Х., Брауэр Д.Р. (Taylor CJ, Rutten FH, Brouwer JR) и др. "Практическое руководство по диагностике и контролю сердечной недостаточности в первичной медицинской помощи: последние рекомендации EPCS". "Британский журнал общей практики" 2017;67(660):326-327.
- 4 Мюллер Т., Джегенхубер А., Поелц В. (Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W) и др. "Сравнение "голова-к-голове" диагностической полезности BNP и NT-proBNP в нарушениях функции сердца с симптомами и без симптоматики". "Протоколы клинической химии" 2004;341:41-48.
- 5 МакГрэди М., Рейд К.М., Шиел Л. (McGrady M, Reid CM, Shiel L) и др. "NT-proB натрийуретический пептид, факторы риска и бессимптомная дисфункция левого желудочка: результаты скрининговой оценки развития новой сердечной недостаточности (SCREEN-HF)". "Международный журнал кардиологии" 2013;169(2):133-138.
- 6 Костелло-Боеригтер Л.К., Боеригтер Д., Редфилд М.М. (Costello-Boerigter LC, Boerigter G, Redfield MM) и др. "Амино-терминальный натрийуретический пептид В-типа и натрийуретический пептид В-типа в общем сообществе: детерминанты и обнаружение дисфункции левого желудочка". "Журнал Американской коллегии кардиологов" 2006;47(2):345-353.
- 7 О'Донохью М., Чен А., Бэггис А.Л. (O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL) и др. "Влияние фракции выброса на уровни N-терминального ProBNP и BNP у пациентов с острой ХСН: анализ из обследования PropNP диспное в исследовании неотложной помощи (PRIDE)". "Журнал сердечной недостаточности" 2005;11(5):9-14.
- 8 Муредду Д.Ф., Танатини Л., Агабити Н. (Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N) и др. "Оценка различных стратегий выявления бессимптомной дисфункции левого желудочка и доклинической (стадии В) сердечной недостаточности у пожилых людей. Результаты исследования "PREDICTOR", основанного на популяциях в Центральной Италии". "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2013;15:1102-1112.
- 9 Хант П.Д., Ричардс А.М., Николлз М.Д. (Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG) и др. "Иммунореактивный аминотерминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-PROBNP): новый маркер нарушений сердечной деятельности". Журнал "Клиническая эндокринология" 1997;47(3):287-296.
- 10 Джануззи Д.Л., ван Кимменад Р., Лэйнчбури Д. (Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J) и др. "NT-proBNP-тестирование для диагностики и краткосрочного прогноза при острой дестабилизированной сердечной недостаточности: международный объединенный анализ 1256 пациентов. Международное сотрудничество по исследованию NT-proBNP". "Европейский журнал сердца" 2006;27(3):330-337.
- 11 Ричардс А.М., Николлз Д.М., Яндл Т.Д. (Richards AM, Nicholls GM, Yandle TG) и др. "Плазменный N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида и Адреномедуллин: Новые нейрогормональные предикторы функции левого желудочка и прогноз после инфаркта миокарда". Журнал "Кровообращение" 1998;97:1921-1929.
- 12 Галвани М., Феррини Д., Оттани Ф. (Galvani M, Ferrini D, Ottani F). "Натрийуретические пептиды для стратификации риска у пациентов с острыми коронарными синдромами". "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2004;6:327-333.
- 13 Наргаард Б.Л., Теркелсен К.Д., Риискджаер М. (Nargaard BL, Terkelsen CJ, Riiskjaer M) и др. "Прогноз риска при остром коронарном синдроме после серийных имплантационных измерений N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа". Журнал "Лечение в неотложной кардиологии" 2008;10(3):159-166.
- 14 Дэлмейер Д., Пенсина М.Д., Рэджмэн И. (Dallmeier D, Pencina MJ, Rajman I) и др. "Серийные измерения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ишемической болезнью сердца". Журнал "PLoS One (Общественная научная библиотека)" 2015;28;10(1):e0117143.
- 15 Джэймс С.К., Линдэл Б., Сиебэн А. (James SK, Lindahl B, Siebahn A) и др. "NT proBNP и другие маркеры риска для отдельного прогноза смертности и последующего инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной болезнью коронарных артерий. Подисследование GUSTO IV". Журнал "Кровообращение" 2003;108:275-281.
- 16 Беттенкорт П., Азеведо А., Пимента Д. (Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J) и др. "N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида предсказывает результат после выписки из больницы". Журнал "Кровообращение" 2004;110(15):2168-2174.
- 17 Мэссон С., Латини Р., Анэнд И.С. (Masson S, Latini R, Anand IS) и др. "Прогностическая ценность изменений N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в Val-HeFT (Испытание сердечной недостаточности Валсартан)". "Журнал Американской коллегии кардиологов" 2008;16;52(12):997-1003.

- 18 Джануззи Д.Л., Троугтон Р. (Januzzi JL, Throughton R). "Являются ли серийные измерения BNP полезными в контроле сердечной недостаточности? Серийные измерения натрийуретического пептида полезны при лечении сердечной недостаточности". Журнал "Кровообращение" 2013;127:500-508.
- 19 Мэир Д., Линдэл Б., Джаницис Е. (Mair J, Lindahl B, Giannitsis E) и др. "Будет ли садукрил-валсартан уменьшать клиническую пользу тестирования натрийуретического пептида В-типа при лечении в неотложной кардиологии?" 2016 12. "Европейский журнал сердца - Лечение в неотложной кардиологии". 2017;6(4):321-328
- 20 Зил М.Р., Клэггетт Б.Л., Прескотт М.Ф. (Zile MR, Claggett BL, Prescott MF) и др. "Прогностические последствия изменений N-терминального натрийуретического пептида Pro-B-типа у пациентов с сердечной недостаточностью". "Журнал Американской коллегии кардиологов" 2016;68:2425-2436.
- 21 Сцирика Б.М., Браунволд Е., Раз И. (Scirica BM, Braunwald E, Raz I) и др. "Сердечная недостаточность, саксаглиптин и сахарный диабет: наблюдения из рандомизированного исследования SAVOR-TIMI 53". Журнал "Кровообращение" 2014;130:1579-88.
- 22 Бергмарк Б.А., Морроу Д.А., Батт Д.Л. (Bergmark BA, Morrow DA, Bhatt DL) и др. "Натрийуретические пептиды в сравнении с клинической историей сердечной недостаточности для прогнозирования риска у пациентов с диабетом". "Журнал Американской коллегии кардиологов" 2019; 73(19):681.
- 23 Бидадкош А., Лэмбоу С.П.Х., Хирспинк Х.Д. (Bidadkosh A, Lambooy SPH, Heerspink HJ) и др. "Прогнозирующие свойства биомаркеров GDF-15, NTproBNP и hs-TnT для заболеваемости и смертности у пациентов с диабетом 2 типа с нефропатией". Журнал "Диабетический уход" 2017;40(6):784-792.
- 24 Хамано К., Накадаира И., Судзуки Д. (Hamano K, Nakadaira I, Suzuki J) и др. "N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида связан с микрососудистыми осложнениями при диабете 2 типа". Журнал "Здоровье сосудов и управление рисками" 2014;10:585-589.
- 25 Хиллис Д.С., Уэлш П., Чэлмерс Д. (Hillis GS, Welsh P, Chalmers J) и др. "Относительная и комбинированная способность высокочувствительного сердечного тропонина Т и N-терминального натрийуретического пептида про-В типа в прогнозе сердечно-сосудистых событий и смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа". Журнал "Диабетический уход" 2014;37(1):295-303.
- 26 Бруно Д., Лэнди А., Барутта Ф. (Bruno G, Landi A, Barutta F) и др. "N-терминальный промозговой натрийуретический пептид является более сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности, чем С-реактивный белок и уровень экскреции альбумина у пожилых пациентов с диабетом 2 типа: Популяционное исследование Casale Monferrato". Журнал "Диабетический уход" 2013;36(9):2677-2682.
- 27 Ньюхолд С., Ресл М., Хуелсманн М. (Neuhold S, Resl M, Huelsmann M) и др. "Повторные измерения гликированного гемоглобина A(1c) и N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа: дивергентное поведение при сахарном диабете". "Европейский журнал клинических исследований". 2011;41(12):1292-8.
- 28 Уолск Е., Клэггетт Б., Диаз Р. (Wolsk E, Claggett B, Diaz R) и др. "Повышение уровня натрийуретических пептидов предшествует госпитализации с сердечной недостаточностью у пациентов с недавним коронарным событием и сахарным диабетом 2 типа". Журнал "Кровообращение" 2017;136(16):1560-1562.
- 29 Джэролим П., Уайт В.Б., Кэннон К.П. (Jarolim P, White WB, Cannon CP) и др. "Серийное измерение натрийуретических пептидов и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с диабетом 2 типа в исследовании EXAMINE". Журнал "Диабетический уход" 2018;41(7):1510-1515.
- 30 Хуелсманн М., Ньюхолд С., Ресл М. (Huelsmann M, Neuhold S, Resl M) и др. "PONTIAC (отбор NT-proBNP для профилактики сердечных событий в популяции пациентов с сахарным диабетом без сердечных заболеваний в анамнезе): проспективное рандомизированное контролируемое исследование". "Журнал Американской коллегии кардиологов" 2013;62(15):1365-72.
- 31 Кемп Гудмундсдоттир К., Фредрикссон Т., Свеннберг Е. (Kemp Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E) и др. "Позапный массовый скрининг на фибрилляцию предсердий с использованием N-терминального натрийуретического пептида В-типа: исследование STROKESTOP II". Журнал "Европейс" (Europace) 2020;22(1):24-32.
- 32 Де Болд А.Д. (De Bold AJ). "Предсердный натрийуретический фактор - гормон, вырабатываемый сердцем". Журнал "Наука" 1985;230:767-770.
- 33 Валли Н., Гобинет А., Борденейв Л. (Valli N, Gobinet A, Bordenave L). "Обзор 10 лет клинического использования натрийуретического пептида мозга в кардиологии". "Журнал лабораторной и клинической медицины" 1999;134:437-444.
- 34 Клерико А., Пассино К., Франзини М. (Clerico A, Passino C, Franzini M) и др. "Исследование сердечного биомаркера в клинической лаборатории: Где мы находимся? Общий обзор методологии с особым упором на натрийуретические пептиды". Журнал "Протоколы клинической химии" 2015;443:17-24.
- 35 Де Болд А.Д., Боеренштейн Х.Б., Вересс А.Т. (De Bold AJ, Boerenstein HB, Veress AT) и др. "Быстрый и мощный натрийуретический ответ на внутривенную инъекцию экстрактов предсердий у крыс". Журнал "Науки о жизни" 1981;28:89-94.

- 36 Эпштейн М., Лоутзенхизер Р., Фридлэнд Е. (Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E) и др. "Связь повышенного плазменного предсердного натрийуретического фактора и переработки натрия почками во время иммерсии, индуцированной центральной гиперволемией у нормальных людей". "Журнал клинических исследований" 1987;79:738-745.
- 37 Еурлингс Л.В., Сэндерс-ван Виджк С., ван Краайдж Д.Д. (Eurlings LW, Sanders-van Wijk S, van Kraaij DJ) и др. "Стратификация риска с использованием серийных измерений N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа при госпитализации и сразу после выписки у пациентов с сердечной недостаточностью: послеоперационный анализ исследования PRIMA". "Журнал сердечной недостаточности" 2014;20(12):881-890.
- 38 Салэх К., Кок В.Е., Еурлингс Л.В. (Salah K, Kok WE, Eurlings LW) и др. "Новая модель возникновения риска для пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, включающих уровни N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа: европейское сотрудничество по острой декомпенсированной сердечной недостаточности: Показатель ELAN-HF". Журнал "Сердце" 2014;100(2):115-125.
- 39 Стиенен С., Салэх К., Дикхофф К. (Stienen S, Salah K, Dickhoff C) и др. "Измерения N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) до 30 %-го сокращения достигается при госпитализации с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью и сравнения с уровнями NT-proBNP при выписке: Выводы для внутрибольничных правил лечения". "Журнал сердечной недостаточности" 2015;21(11):930-934.
- 40 Стиенен С., Салэх К., Еурлингс Л.В. (Stienen S, Salah K, Eurlings LW) и др. "Борьба с двумя концепциями в определении подходящей предварительной целевой дозы лечения до выписки N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью: абсолютные или относительные уровни при выписке?" "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2015;17(9):936-944.
- 41 Сэверес Д., Муселла Ф., Д'Амор К. (Savarese G, Musella F, D'Amore C) и др. "Изменения натрийуретических пептидов предсказывают госпитализацию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: метаанализ". Журнал "JACC Сердечная недостаточность" 2014;2(2):148-158.
- 42 Саргенто Л., Сатендра М., Лонго С. (Sargento L, Satendra M, Longo S) и др. "Раннее снижение NT-proBNP с ивабрадином у пациентов с амбулаторным синдромом с систолической сердечной недостаточностью". Журнал "Клиническая кардиология". 2013;36(11):677-682.
- 43 Мэссон С., Латини Р., Анэнд И.С. (Masson S, Latini R, Anand IS) и др. "Прямое сравнение натрийуретического пептида В-типа (BNP) и аминокислотного терминального proBNP у большой популяции пациентов с хронической и симптоматической сердечной недостаточностью: данные Испытания сердечной недостаточности Валсартан (Val-HeFT)". Журнал "Клиническая химия" 2006;52:1528-1538.
- 44 Пэкер М., МакМуррей Д.Д.В., Десей Акшэй С. (Packer M, McMurray JJV, Desai Akshay S) и др. "Ингибирование Неприлизином ангиотензинового рецептора по сравнению с Эналаприлом на риск клинического прогрессирования у выживших пациентов с сердечной недостаточностью". Журнал "Кровообращение" 2015;6;131(1):54-61.
- 45 Соломон С.Д., Зил М., Пиеск Б. (Solomon SD, Zile M, Pieske B) и др. "Ингибирование неприлизином ангиотензинового рецептора LCZ696 при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование фазы 2". Журнал "Lancet" 2012;380:1387-1395.
- 46 Латини Р., Мэссон С., Пирелли С. (Latini R, Masson S, Pirelli S) и др. "Циркулирующие биомаркеры сердечно-сосудистой системы при рецидивирующей мерцательной аритмии: данные исследования фибрилляции предсердий GISSI". "Журнал внутренней медицины" 2011;269(2):160-171.
- 47 Пэттон К.К., Эллинор П.Т., Хекберт С.Р. (Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR) и др. "N-терминальный натрийуретический пептид В-типа является основным предиктором развития фибрилляции предсердий: Исследование сердечно-сосудистого здоровья". Журнал "Кровообращение" 2009;120:1768-1774.
- 48 Зигерс Д., Зейбел М., Грутер Т. (Seegers J, Zabel M, Gruter T) и др. "Натрийуретические пептиды для выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий". Журнал "Открытое сердце" 2015;2:e000182.
- 49 Хиджази З., Линдбак Д., Александер Д.Х. (Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH) и др. "Оценка риска инсульта по шкале ABC (возраст, биомаркеры, история болезни): балл риска на основе биомаркеров для прогнозирования инсульта при фибрилляции предсердий". "Европейский журнал сердца" 2016;37(20):1582-90.
- 50 Берг Д.Д., Руфф К.Т., Джаролим П. (Berg DD, Ruff CT, Jarolim P) и др. "Эффективность шкалы ABC для оценки рисков инсульта или системной эмболии и кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий в ENGAGE AF-TIMI 48". Журнал "Кровообращение" 2019;139(6):760-771.
- 51 Заморано Д.Л., Ланселлотти П., Родригез Муньоз Д. (Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D) и др. "2016 Документ с изложением позиции ESC по лечению рака и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой Комитета по практическим рекомендациям ESC: Целевая группа по лечению рака и

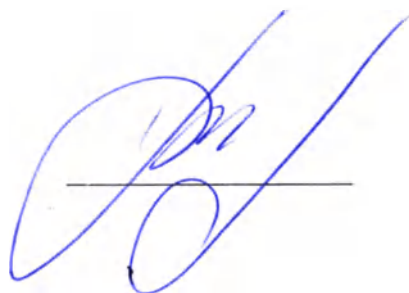
сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологии (ESC)". "Европейский журнал сердца" 2016;37(36):2768-2801.

- 52 Брун К., Катус Х.А., Моекс Д. (Brune K, Katus HA, Moecks J) и др. "Концентрации N-терминального натрийуретического пептида-B-типа предсказывают риск возникновения сердечно-сосудистых побочных эффектов от противовоспалительных препаратов: экспериментальное исследование". Журнал "Клиническая химия" 2008;54(7):1149-1157.
- 53 Боджунга Д., Сарразин К., Хесс Д. (Bojunga J, Sarrazin C, Hess G) и др. "Повышенные уровни в плазме крови N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хроническим гепатитом С во время противовирусной терапии на основе интерферона". "Всемирный журнал гастроэнтерологии" 2006;12(36):5875-5877.
- 54 Слордэл Л., Спигсет О. (Slordal L, Spigset O). "Сердечная недостаточность, вызванная несердечными препаратами". Журнал "Безопасность лекарственных препаратов" 2006;29(7):567-586.
- 55 Джиннитсис Е. (Giannitsis E). "Обоснование для тестирования сердечно-сосудистого риска для пациентов с ингибиторами СОХ-2 на основе биомаркера NT-proBNP". Журнал "Клиническая лаборатория" 2005;51(1-2):63-83.
- 56 Хёпл Т., Бурместер Д.Р., Джиннитсис Е. (Häupl T, Burmester GR, Giannitsis E) и др. "N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида: биомаркер для выявления сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ревматоидным артритом или остеоартритом?" Журнал "Анналы ревматических заболеваний" 2007;66(6):838-839.
- 57 Дьюсепп Е., Парлоу Д., МакДоналд П. (Duceppe E, Parlow J, MacDonald P) и др. "Рекомендации Канадского сообщества по сердечно-сосудистым заболеваниям в отношении периоперационной оценки и лечения сердечного риска для пациентов, перенесших экстракардиальную операцию". "Канадский журнал кардиологии" 2017;33(1):17-32.
- 58 Сотрудничество в изучении натрийуретических пептидов. "Натриуретические пептиды и комплексная оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний: метаанализ индивидуальных данных участников". Журнал "Lancet Диабет и эндокринология". 2016;4(10):840-849.
- 59 Кови М.Р., Джоурдэйн П., Мейсел А. (Cowie MR, Jourdain P, Maisel A) и др. "Клинические применения тестирования натрийуретического пептида В-типа (BNP)". "Европейский журнал сердца" 1988;2;24:1710-1718.
- 60 Ниелсен Л.С., Свэнегард Д., Клитгард Н.А. (Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA) и др. "N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида для дифференциации сердечной и несердечной одышки". "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2004;6:63-70.
- 61 Тзикас С., Келлер Т., Уайлд П.С. (Tzikas S, Keller T, Wild PS) и др. "Среднерегиональный про-атриальный натрийуретический пептид в общей популяции / результаты исследования сердца Gutenberg". Журнал "Клиническая химия и Лабораторная Медицина" 2013;51(5):1125-33.
- 62 Ляо Дж. Н., Чао Т. Ф., Куо Дж. Й. (Liao JN, Chao TF, Kuo JY) и др. "Влияние возраста, пола и артериального давления на референсные значения деформации и механики левого предсердия у крупной азиатской популяции." Журнал "Визуализация сердечно-сосудистой системы". 2017;10(10): e006077.
- 63 Алберс С., Мир Т.С., Хаддэд М. (Albers S, Mir TS, Haddad M) и др. "N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида: нормальные диапазоны в педиатрической популяции, включая сравнение методов и межлабораторную изменчивость". Журнал "Клиническая химия и лабораторная медицина" 2006;44(1):80-85.
- 64 АИ-Барджэс М., Нэир Д., Моррис Р. (AI-Barjas M, Nair D, Morris R) и др. "Как можно оптимизировать роль N-терминального про В натрийуретического пептида (NT-proBNP) при скрининге сердечной недостаточности? Проспективное наблюдательное сравнительное исследование". "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2004;3:51 Дополнение 1.
- 65 Густафссон Ф., Бэдскджеэр Д., Хэнсен Ф. (Gustafsson F, Badskaer J, Hansen F) и др. "Значение N-терминального проBNP в диагностике систолической дисфункции левого желудочка у пациентов первичной помощи, направленных на эхокардиографию". Журнал "Сердечные лекарственные препараты" 2003;3:141-146.
- 66 Зафириу А. (Zaphiriou A) и др. "Диагностическая точность определения BNP и NTproBNP в плазме у пациентов, направленных из отделения первичной медпомощи с подозрением на сердечную недостаточность: результаты исследования натрийуретических пептидов в Великобритании".
- 67 Густафссон Ф. (Gustafsson F) и др. "Диагностическая и прогностическая эффективность N-концевого ProBNP у пациентов из отделения первичной медпомощи с подозрением на сердечную недостаточность". "Журнал сердечной недостаточности" 2005 июнь; 11(5 Доп.): S15-20.
- 68 Тейлор К.Дж. (Taylor CJ) и др. "Направление из отделения первичной медицинской помощи на эхокардиографию (REFER) при сердечной недостаточности: исследование диагностической точности". "Британский журнал общей практики" 2017 Фев;67(655):e94-e102.

- 69 Ибрагим И., Куан В.С., Фрэмpton С. (Ibrahim I, Kuan WS, Frampton C) и др. "Исключительная эффективность N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида для диагностики острой декомпенсированной сердечной недостаточности в азиатских странах по сравнению с западными странами". "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2017 Фев;19(2):209-217.
- 70 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Батова Валерия Андреевна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать второго ноября две тысячи двадцать второго года

Я, Тумина Вера Андреевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Батовой Валерии Андреевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2022- 5-211.

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Тумина

В.А. Тумина

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 25 (двадцать пять) листов.



Тумина

В.А. Тумина



SEELER & DR.FELLMETH

NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 23. SEP. 2022

Claudia Seeler

Notarin in Mannheim

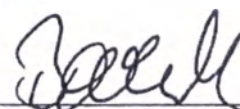


ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

«Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), в вариантах исполнения II. Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), вариант исполнения на 300 тестов»
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

**Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностика ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

Approved by**Roche Diagnostics GmbH****Date: 22 September 2022
i.V.**

**Christian Bovenkerk
Project Manager Regulatory Affairs**

Stamp

**Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim**

2022

Elecsys proBNP II

cobas®

REF



SYSTEM

09315284190*

09315284214*

09315284500

300

cobas e 402

cobas e 801

* Некоторые из указанных наборов реагентов имеются в продаже не во всех странах.

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)	Аппликация
PBNPX	10237	18 минут
PBNPSTX	10238	9 минут (STAT = короткое время выполнения теста, Short Turn Around Time)

Назначение

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест используется как вспомогательный метод диагностики у пациентов с подозрением на хроническую сердечную недостаточность и для выявления легких форм сердечной дисфункции.^{1,2,3,4,5,6,7,8}

Тест также используется как вспомогательный метод при оценке степени тяжести сердечной недостаточности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.^{9,10}

Еще одним вариантом применения является стратификация риска у пациентов с острым коронарным синдромом^{11,12,13,14,15} и хронической сердечной недостаточностью, также тест может быть использован для контроля терапии у пациентов с дисфункцией левого желудочка.^{1,2,16,17,18,19,20}

Этот тест можно применять при оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.^{21,22,23,24,25,26,27,28,29} Его также используют в качестве вспомогательного метода для оптимизации кардиопротективной терапии при выявлении пациентов из группы риска, страдающих сахарным диабетом 2 типа и не имеющих установленных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.³⁰

Этот тест можно применять для выявления лиц с высоким риском развития фибрилляции предсердий среди пожилых людей.³¹

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах **cobas e**.

Теоретическое обоснование

Характеристики натрийуретических пептидов

Доказана целесообразность определения уровней натрийуретических пептидов для контроля функции сердечно-сосудистой системы. Описаны следующие натрийуретические пептиды: предсердный натрийуретический пептид (ANP), натрийуретический пептид В-типа (BNP) и натрийуретический пептид С-типа (CNP).^{32,33}

ANP и BNP, являясь антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оказывают натрийуретическое и диуретическое действие и влияют на водно-электролитный баланс в организме.^{34,35,36}

Определение сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром, при котором системная перфузия не соответствует метаболическим потребностям организма. Это состояние развивается в результате структурной и/или функциональной патологии сердца, приводящей к снижению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или при нагрузке.^{1,2,3} Одним из функциональных предвестников СН может быть дисфункция левого желудочка.^{1,2}

СН является прогрессирующим заболеванием, при котором как у госпитализированных, так и у амбулаторных пациентов летальный исход в большинстве случаев обусловлен сердечно-сосудистыми причинами, главным образом внезапной смертью и прогрессированием СН.^{1,2}

Стандартная терминология, используемая для характеристики СН, основана на результатах измерения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), классификация СН охватывает широкий диапазон пациентов: от пациентов с нормальной ФВЛЖ [принятое значение $\geq 50\%$; СН с сохраненной ФВ (СНсФВ)] до пациентов с пониженной ФВЛЖ [принятое значение $< 40\%$; СН с пониженной ФВ (СНпФВ)]. Пациентов с ФВЛЖ 40–49% относят к «серой зоне», которая определяется как СН с промежуточной ФВ (СНпрФВ).^{1,2,3} Для подтверждения диагноза СН используются клинические данные и методы лучевой диагностики.^{1,2,3}

В зависимости от тяжести симптомов СН классифицируется на стадии (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [NYHA], функциональные классы I–IV).^{1,2}

Симптомы СН часто неспецифичны и не позволяют отличить СН от других состояний, таких как (некардиогенный) отек легких, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), пневмония или сепсис.^{1,2}

Клиническая значимость NT-proBNP при СН

У пациентов с дисфункцией левого желудочка концентрация BNP в сыворотке и плазме крови увеличивается, как и концентрация предположительно неактивного аминоконцевого фрагмента NT-proBNP. ProBNP, состоящий из 108 аминокислот, секретируется главным образом в желудочках сердца, расщепляясь в ходе этого процесса на физиологически активный BNP (77–108) и N-концевой фрагмент NT-proBNP (1–76).^{33,34}

В нескольких исследованиях была продемонстрирована значимость определения натрийуретического пептида, включая NT-proBNP, на всех этапах ведения пациентов с СН, от диагностики до контроля терапии. На этом основании рекомендации относительно его использования в клинической практике включены в основные международные руководства, часто с самым высоким уровнем доказательности и классом рекомендаций.^{1,2,3}

Применение NT-proBNP в диагностике СН

В руководстве Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению СН рекомендуется определять уровень натрийуретических пептидов, включая NT-proBNP, на начальном этапе диагностики.¹

У пациентов, у которых уровень NT-proBNP ниже рекомендуемых пороговых значений NT-proBNP для острого и постепенного развития заболевания, вероятность СН мала и поэтому нет необходимости в эхокардиографии, в то время как повышенный уровень NT-proBNP позволяет выявить пациентов, которым требуется дальнейшее обследование сердца.¹

Если распределить пациентов на группы в соответствии с функциональным классом по NYHA, уровень NT-proBNP будет тем выше, чем выше класс NYHA, и будет отражать степень тяжести сердечной недостаточности.¹⁰

Проведение теста также целесообразно на ранних стадиях СН, когда симптомы могут быть временными, а не присутствуют постоянно.³ Высокая чувствительность NT-proBNP также позволяет выявлять легкие формы сердечной дисфункции у пациентов со структурными заболеваниями сердца, протекающими бессимптомно.^{4,5,6,7,8}

Применение NT-proBNP при лечении СН в условиях стационара

У пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсированной СН, определение уровня натрийуретических пептидов перед выпиской полезно для классификации риска при выписке.^{1,16} Изменения уровней NT-proBNP во время госпитализации являются сильным предиктором исходов заболевания.^{16,37,38,39,40} Снижение уровня NT-proBNP на $\geq 30\%$ коррелирует с благоприятным исходом, в то время как увеличение NT-proBNP на $> 30\%$ коррелирует с 6.6-кратным повышением риска повторной госпитализации или смерти в течение 6 месяцев.¹⁶

Применение NT-proBNP при лечении СН в амбулаторных условиях

Elecsys proBNP II

cobas®

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) измерение концентрации NT-proBNP в динамике может использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания, прогнозирования исходов и оценки успешности лечения.^{1,2,17,18,20,41,42}

Повышенные значения NT-proBNP являются значимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода; возрастающие значения свидетельствуют о наличии риска, в то время как выраженное снижение уровня NT-proBNP указывает на улучшение состояния и более благоприятный прогноз.^{1,2,17,43} При изменении уровней NT-proBNP на фоне лечения хронической СН их снижение в динамике коррелирует с улучшением клинических исходов.^{1,2,18,20} Такая интерпретация результатов определения NT-proBNP применима и при использовании нового класса препаратов, представляющих собой комбинации ингибитора непрямого ангиотензина и антагониста рецепторов ангиотензина^{1,2} (ARNI, например сакубитрил-валсартан): в отличие от BNP, расщепление NT-proBNP не ингибируется препаратом, поэтому он не оказывает влияния на результаты определения NT-proBNP.^{19,44,45} У пациентов, получающих сакубитрил-валсартан, наблюдалось быстрое и устойчивое снижение уровня NT-proBNP, отражающее уменьшение напряжения стенки миокарда,³⁴ а также благоприятные эффекты препарата, связанные с более низкой частотой сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН.²⁰

Применение NT-proBNP у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В нескольких клинических исследованиях была единообразно продемонстрирована дифференцированная взаимосвязь между концентрацией циркулирующего в крови NT-proBNP и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: как единичные измерения, так и изменения в динамике прогнозируют возникновение последующих сердечно-сосудистых событий.^{21,22,23,24,25,26,27,28,29}

В исследовании PONTIAC³⁰ по уровням NT-proBNP > 125 пг/мл определяли пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принадлежащих к группе высокого риска, которые не имели в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. Эти пациенты получали лечение по усиленному алгоритму с повышением доз антагонистов ренин-ангиотензиновой системы и бета-блокаторов до максимально переносимых. За 2 года наблюдения эта стратегия привела к снижению частоты госпитализаций и смерти от сердечных заболеваний на 65 %.

Применение NT-proBNP у пациентов с фибрилляцией предсердий

Значения NT-proBNP являются независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, в том числе манифестации и рецидива фибрилляции предсердий (ФП).⁴⁶

Уровни NT-proBNP имеют прямую связь с распространенностью фибрилляции предсердий у населения в возрасте 65 лет и старше.^{47,48}

В исследовании STROKESTOP II³¹ все жители Стокгольма в возрасте 75–76 лет (n = 28712) были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из двух групп: группу участников, приглашенных в программу скрининга фибрилляции предсердий, или контрольную группу. У 6868 человек, согласившихся принять участие в программе скрининга, регистрировали индексную ЭКГ (ЭКГ в течение 30 с) с использованием портативного устройства с одним отведением и у 6315 участников без диагностированной фибрилляции предсердий исследовали уровень NT-proBNP. Участников стратифицировали в группу низкого риска (NT-proBNP < 125 пг/мл) и группу высокого риска (NT-proBNP ≥ 125 пг/мл). Участникам из группы высокого риска (n = 3766) с синусовым ритмом на индексной ЭКГ был предложен расширенный ЭКГ-скрининг (2-недельная периодическая регистрация ЭКГ с помощью портативного прибора четыре раза в день в амбулаторных условиях). Этот поэтапный массовый скрининг позволил выявить 4,4 % участников с высоким риском с недиагностированной фибрилляцией предсердий.

Кроме того, уровень NT-proBNP был включен в шкалу оценки риска инсульта ABC, которая учитывает такие данные, как возраст, концентрация биомаркеров (сTnT-hs и NT-proBNP) и наличие в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки. Было показано, что шкала оценки риска инсульта ABC существенно улучшает прогнозирование риска развития инсульта у пациентов с ФП по сравнению с широко используемой шкалой CHA2DS2-VASc.⁴⁹ Результаты исследования ENGAGE AF-TIMI 48, в котором изучалось применение шкалы оценки риска инсульта ABC и шкалы оценки риска кровотечений ABC (с учетом возраста, концентрации биомаркеров GDF-15 и сTnT-hs, уровня гемоглобина и наличия в анамнезе случаев кровотечения), подтвердили, что с помощью этих шкал можно выявлять

пациентов с ФП, которым показано применение пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина K.⁵⁰

Применение NT-proBNP в других популяциях с высоким риском развития ЦСЗ/СН

NT-proBNP также может использоваться у пациентов с острым коронарным синдромом для прогнозирования течения заболевания. По данным исследования GUSTO IV, в котором участвовало более 6800 пациентов, NT-proBNP оказался самым сильным независимым предиктором одногодичной смертности у пациентов с острым коронарным синдромом.¹⁵

Измерение NT-proBNP можно применять для выявления лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, которые получают лечение по поводу других состояний. Этот показатель можно использовать для контроля применения и дозирования противоопухолевых препаратов⁵¹ или препаратов, вызывающих задержку жидкости или перегрузку объемом (например, ингибиторы ЦОГ-2, нестероидные противовоспалительные препараты).^{52,53,54,55,56} Измерение уровня NT-proBNP можно проводить перед некардиальным хирургическим вмешательством для оценки периперационного кардиального риска.⁵⁷

По данным мета-анализа, включающего 95617 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, концентрация NT-proBNP является сильным предиктором манифестации СН и дополняет предикторы хронической сердечной недостаточности и инсульта. Эти данные свидетельствуют о том, что NT-proBNP может служить биомаркером в рамках новых терапевтических подходов, которые включают СН в первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.⁵⁸

Тест Elecsys proBNP II содержит два моноклональных антитела, которые распознают эпитопы, расположенные в N-концевом фрагменте (1-76) proBNP (1-108).

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип.

Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: Антиген в образце (9 мкл), биотинилированное моноклональное NT-proBNP-специфичное антитело и моноклональное NT-proBNP-специфичное антитело, меченное рутениевым комплексом⁵⁹, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.

Общая продолжительность проведения анализа: 9 минут.

- На протяжении 9-минутной инкубации антиген в образце (9 мкл), биотинилированное моноклональное NT-proBNP-специфичное антитело, моноклональное NT-proBNP-специфичное антитело, меченное рутениевым комплексом, и покрытые стрептавидином микрочастицы вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса, который связывается с твердой фазой.

Для обеих аппликаций теста:

- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

а) Трис(2,2'-бипиридил)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как PBNPX.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 12,4 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0,72 мг/мл; консервант.

Elecsys proBNP II

cobas®

R1 Анти-NT-proBNP-Ат-биотин, 1 флакон, 21.0 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к NT-proBNP (мышинное) 1.1 мкг/мл; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 5.8; консервант.

R2 Анти-NT-proBNP-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 19.7 мл:
Моноклональное антитело к NT-proBNP (овечье), меченное рутениевым комплексом, 1.1 мкг/мл; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 5.8; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

Предупреждение: обращайтесь с отходами как с потенциальным биологически опасным материалом. Утилизируйте отходы в соответствии с утвержденными инструкциями и методиками.

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и образцов (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

Приготовление рабочего раствора

Тест Elecsys proBNP II можно использовать в виде 9-минутной и 18-минутной аппликации.

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету **cobas e** в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в невскрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
на борту анализаторов	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

Могут быть использованы пробирки для плазмы с разделительным гелем.

Критерий оценки: Отклонение 0.9-1.1 + погрешность ≤ ± 10 пг/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95.

Стабильность: на протяжении 3 дней при 20-25 °C, 6 дней при 2-8 °C, 24 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азида.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы и калибраторы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 09315314190, CalSet proBNP II, для 4 x 1.0 мл
- REF 04917049190, PreciControl Cardiac II, для 2 x 2.0 мл
- REF 07299001190, Diluent Universal, 36 мл, дилуэнт для разведения образца
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор **cobas e**

Вспомогательные материалы для анализаторов **cobas e 402** и **cobas e 801**:

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
- REF 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов

Elecsys proBNP II

cobas®

- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптерами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету **cobas e** на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически отрегулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты **cobas e**.

Калибровка

Прослеживаемость: Данный метод стандартизирован относительно теста Elecsys proBNP ([REF] 03121640122), который, в свою очередь, прослеживается до чистого синтетического NT-proBNP (1-76) по массе.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждого лота с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации кассеты **cobas e** на анализаторе).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одного лота реагента
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты **cobas e** на анализаторе
- в соответствии с требованиями: например, когда контрольные результаты выходят за установленные пределы

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Cardiac II.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные материалы для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты **cobas e** и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце (в пмоль/л или в пг/мл).

Коэффициенты пересчета: $\text{пмоль/л} \times 8.457 = \text{пг/мл}$
 $\text{пг/мл} \times 0.118 = \text{пмоль/л}$

Ограничения — интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 428 мкмоль/л или ≤ 25 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 14326 нмоль/л или ≤ 3500 нг/мл
Ревматоидные факторы	≤ 1500 МЕ/мл
IgG	≤ 6.0 г/дл
IgA	≤ 1.6 г/дл
IgM	≤ 1.0 г/дл

Критерий: Восстановление в пределах ± 10 пг/мл от исходного значения для образцов ≤ 100 пг/мл и в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 100 пг/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях NT-proBNP до 35400 пмоль/л (300000 пг/мл).

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro были протестированы 16 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, применяемые в кардиологии, представленные ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества, применяемые в кардиологии

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация мг/л
Карведилол	37.5
Клопидогрель	75.0
Дигоксин	0.25
Адреналин	0.50
Инсулин	1.60
Лидокаин	80.0
Лизиноприл	10.0
Метилпреднизолон	7.50
Метопролол	150
Нифедипин	30.0
Фенпрокумон (Маркумар)	3.00
Пропафенон	300
Ретеплаза	33.3
Симвастатин	30.0
Спинолактон	75.0
Толбутамид	1500
Торасемид	15.0
Верапамил	240

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

В крайне редких случаях (общая частота: < 1 на 10 миллионов) при использовании теста могут наблюдаться противоречивые результаты (значения $<$ предела обнаружения), связанные с вариантом гена NT-proBNP.

Elecsys proBNP II

cobas®

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

5-35000 пг/мл или 0.6-4130 пмоль/л (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 5 пг/мл (< 0.6 пмоль/л). Значения выше диапазона измерений отображаются как > 35000 пг/мл (> 4130 пмоль/л) или до 70000 пг/мл (8260 пмоль/л) для образцов с 2-кратным разведением.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 3 пг/мл (0.4 пмоль/л)

Предел обнаружения = 5 пг/мл (0.6 пмоль/л)

Предел количественного определения = 50 пг/мл (5.9 пмоль/л)

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} перцентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 %.

Разведение

Образцы с концентрациями NT-proBNP выше диапазона измерений можно развести дилюентом Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:2 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять ≥ 1770 пмоль/л или ≥ 15000 пг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Разведение до 1:10 может повлечь за собой отклонения от теоретического значения, составляющие не более 25 %.

Данные клинических исследований

Интерпретация значений NT-proBNP

С возрастом атеросклероз и процессы старения сердца (например, фиброз) приводят к дисфункции миокарда. Развитие сердечной дисфункции отличается у разных пациентов и на ранних стадиях протекает бессимптомно.^{59,60} Уровни NT-proBNP отражают функцию сердца или ее нарушение соответственно. С возрастом повышение уровня NT-proBNP чаще встречается у клинически здоровых людей, что отражает растущую частоту сердечной дисфункции.

Значения NT-proBNP нужно интерпретировать в сочетании с данными анамнеза, результатами клинического осмотра и другими данными (такими как результаты лучевой диагностики и лабораторных исследований, сопутствующие заболевания, эффекты лечения).

Ожидаемые значения

Концентрации NT-proBNP в референсной группе показаны в таблицах ниже; они отражают уровни NT-proBNP у лиц, не имеющих установленных сердечно-сосудистых заболеваний, и не должны использоваться для дифференциальной диагностики СН.

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Референсная группа

Концентрация циркулирующего NT-proBNP была определена в образцах, отобранных у 4266 участников проведенного в Германии исследования Gutenberg Health Study в возрасте от 35 до 74 лет.⁶¹ У участников этого исследования не было таких распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, как перенесенный инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность или фибрилляция предсердий. Данные описательной статистики для концентраций NT-proBNP (пг/мл) в референсной группе представлены в приведенной ниже таблице:

Возраст (лет)	Мужчины				Женщины			
	Медиана	95-й процентиль	97.5-й процентиль	99-й процентиль	Медиана	95-й процентиль	97.5-й процентиль	99-й процентиль
35-44	18.9	90.8	115	137	59.9	202	237	311
45-54	23.5	121	173	273	63.8	226	284	395
55-64	47.4	262	386	920	81.8	284	352	417
65-74	89.3	486	879	2346	133	470	623	784
Все	35.6	238	344	703	78.6	304	389	509

Концентрация циркулирующего NT-proBNP также была определена в образцах, отобранных у 2812 участников исследования в возрасте от 20 до 70 лет и старше, которые были включены в программу скрининга сердечно-сосудистых заболеваний в центре третичной медицинской помощи в г. Тайбэй, Тайвань.⁶² У участников этого исследования не было известных сердечно-сосудистых или сопутствующих системных заболеваний, а также структурных заболеваний сердца. Данные описательной статистики для концентраций NT-proBNP (пг/мл) в референсной группе представлены в приведенной ниже таблице:

Возраст (лет)	Мужчины (N = 1836)				Женщины (N = 976)			
	N	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	N	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль
20-29	48	9	5.0	19.7	33	30.1	10.3	41.9
30-39	369	13.5	5.0	29.7	153	34.9	20.8	60.4
40-49	708	17	7.8	32.4	346	40.1	18.9	62.5
50-59	558	22.8	11.6	42.6	310	44.4	27.3	64.7
60-69	130	31.5	16.6	59.1	112	61.7	30.8	85.2
≥ 70	23	66.1	34.2	106.6	22	77.5	46.3	123.0

В популяции детей в возрасте от 1 до 18 лет с использованием теста Elecsys proBNP, [REF] 03121640122, были получены следующие значения NT-proBNP:⁶³

Возраст (лет)	N	NT-proBNP (нг/л)	
		75-й процентиль	97.5-й процентиль
1-3	13	231	320
4-6	21	113	190
7-9	32	94	145
10	11	73	112

Elecsys proBNP II

cobas®

Возраст (лет)	N	NT-proBNP (нг/л)	
		75-й процентиль	97.5-й процентиль
11	69	93	317
12	21	95	186
13	23	114	370
14	18	68	363
15	24	74	217
16	24	85	206
17	24	71	135
18	12	53	115

Рекомендуемые пороговые значения для диагностики хронической сердечной недостаточности при постепенном развитии заболевания

Согласно данным ряда исследований и руководству ESC пороговое значение NT-proBNP для принятия решения при диагностике СН в случае постепенного развития заболевания составляет 125 пг/мл.^{1,3,64,65,66,67,68} Значения NT-proBNP < 125 пг/мл с высоким уровнем достоверности исключают сердечную дисфункцию у пациентов с симптомами, указывающими на СН, например с одышкой. Значения NT-proBNP ≥ 125 пг/мл могут указывать на сердечную дисфункцию и связаны с повышенным риском кардиальных осложнений (инфаркт миокарда, СН, смерть). Согласно руководству ESC пороговое значение натрийуретических пептидов характеризуется очень высокой отрицательной прогностической значимостью (NPV), составляющей от 94 до 98 %, и положительной прогностической значимостью (PPV), составляющей от 44 до 57 %.¹

Пациенты со стабильной СН (n = 721), включая пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (n = 176) и пациентов с хронической сердечной недостаточностью (n = 545), были сопоставлены с референсной группой (n = 2264).

Анализ ROC-кривой при пороговом значении 125 пг/мл показал чувствительность 90 % и специфичность 93 %.

Корреляция NT-proBNP с функциональным классом по NYHA у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

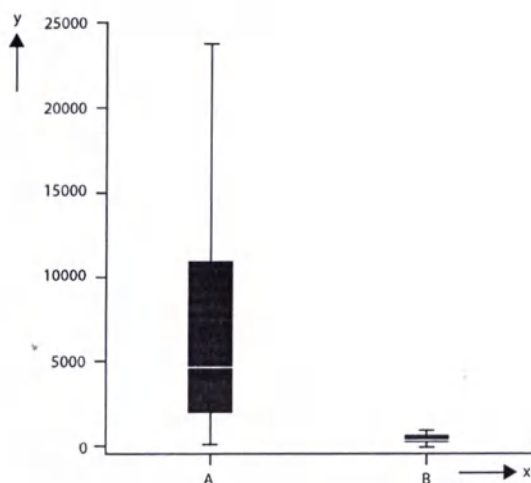
Значения NT-proBNP (пг/мл) у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (большинство пациентов получали терапию):

Функциональный класс по NYHA				
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
N	182	250	234	35
Среднее значение	1016	1666	3029	3465
Станд. откл. (SD)	1951	2035	4600	4453
Медиана	342	951	1571	1707
5-й процентиль	32.9	103	126	148
95-й процентиль	3410	6567	10449	12188
% > 125 пг/мл	78.6	94.0	95.3	97.1

Рекомендуемые пороговые значения для диагностики хронической сердечной недостаточности при остром развитии заболевания

Клиническое исследование ICON (International Collaborative NT-proBNP)¹⁰

Концентрации NT-proBNP были определены в образцах, отобранных у 1256 пациентов, поступивших с острой одышкой в отделения неотложной помощи четырех больниц. В эту группу входили пациенты с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, СН или заболеванием легких в анамнезе. У 720 пациентов одышка была обусловлена обострением СН; у остальных пациентов одышка была связана с другими причинами. Данные описательной статистики для концентраций NT-proBNP (пг/мл) в обеих группах показаны на следующем графике (адаптирован на основе данных клинического исследования ICON).¹⁰



X -> A: Обострение СН (n = 720); B: Другие заболевания (n = 536)

Y -> NT-proBNP (пг/мл)

Диагноз	Медиана (МКИ) NT-proBNP, пг/мл
Обострение СН	4639 (1882-10818)
Другие заболевания	108 (37-381)

Используя оптимальные пороговые значения, установленные исследовательской группой ICON и показанные в таблице ниже, врачи могут повысить специфичность и точность диагностики СН у пациентов с острой одышкой в отделениях неотложной помощи.

Категория	Оптимальное пороговое значение пг/мл	Чувствительность %	Специфичность %	PPV %	NPV %	Точность %
Подтверждающее пороговое значение						
< 50 лет (n = 184)	450	97	93	76	99	94
50-75 лет (n = 537)	900	90	82	83	88	85
> 75 лет (n = 535)	1800	85	73	92	55	83
Исключающее пороговое значение						
Все пациенты (n = 1256)	300	99	60	77	98	83

Сравнение эффективности NT-proBNP в диагностике острой сердечной недостаточности у представителей азиатской и европеоидной рас⁶⁹

Концентрации NT-proBNP были определены в образцах, отобранных у пациентов, поступивших с острой одышкой в отделения неотложной помощи в Сингапуре (n = 606) и в Новой Зеландии (n = 500). В эту группу входили пациенты с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, ишемической болезнью сердца, инфарктом

Elecsys proBNP II



миокарда, СН или заболеванием легких в анамнезе. Концентрация NT-proBNP у пациентов с окончательным диагнозом острой сердечной недостаточности составила 4234 [2008-9799] пг/мл в Сингапуре (медиана [25-75-й перцентиль], n = 148) и 4429 [2123-9479] пг/мл в Новой Зеландии (n = 180).

Диагностическая эффективность NT-proBNP при пороговых значениях, установленных в исследовании ICON¹⁰, показана в таблице ниже для обеих групп:

Категория	Оптимальное пороговое значение пг/мл	Чувствительность %	Специфичность %	PPV %	NPV %	Точность %
Подтверждающее пороговое значение						
< 50 лет						
Сингапур (n = 196)	450	100	91	58	100	92
Новая Зеландия (n = 41)		86	76	43	96	78
50-75 лет						
Сингапур (n = 350)	900	88	83	68	95	85
Новая Зеландия (n = 236)		91	75	58	96	80
> 75 лет						
Сингапур (n = 60)	1800	79	81	73	85	80
Новая Зеландия (n = 223)		87	63	69	84	75
Исключающее пороговое значение						
Все пациенты						
Сингапур (n = 606)	300	97	73	54	99	79
Новая Зеландия (n = 500)		97	42	49	96	62

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов пулированной человеческой сыворотки и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801 (18-минутная аппликация)					
Образец	Повторяемость				
	Среднее значение		Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	20.2	2.38	1.87	0.221	9.2
Сыворотка крови человека 2	67.7	7.99	1.86	0.219	2.8
Сыворотка крови человека 3	145	17.1	2.84	0.335	2.0
Сыворотка крови человека 4	462	54.5	9.87	1.16	2.1
Сыворотка крови человека 5	1014	120	17.2	2.03	1.7
Сыворотка крови человека 6	2088	246	42.8	5.05	2.0
Сыворотка крови человека 7	16399	1935	274	32.3	1.7
Сыворотка крови человека 8	33786	3987	731	86.3	2.2
PC CARDII ^b 1	140	16.5	2.11	0.249	1.5
PC CARDII2	4846	572	89.3	10.5	1.8

b) PC CARDII = PreciControl Cardiac II

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801 (18-минутная аппликация)					
Образец	Внутрилабораторная прецизионность				
	Среднее значение		Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	20.2	2.38	2.52	0.297	12.5
Сыворотка крови человека 2	67.7	7.99	2.69	0.317	4.0
Сыворотка крови человека 3	145	17.1	4.86	0.573	3.4
Сыворотка крови человека 4	462	54.5	14.8	1.75	3.2
Сыворотка крови человека 5	1014	120	30.9	3.65	3.0
Сыворотка крови человека 6	2088	246	73.2	8.64	3.5
Сыворотка крови человека 7	16399	1935	553	65.3	3.4
Сыворотка крови человека 8	33786	3987	1153	136	3.4
PC CARDII1	140	16.5	4.07	0.480	2.9
PC CARDII2	4846	572	141	16.6	2.9

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801 (9-минутная аппликация)					
Образец	Повторяемость				
	Среднее значение		Станд. откл. (SD)		Кэф. вариации (CV)
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	20.8	2.45	0.677	0.080	3.3
Сыворотка крови человека 2	65.1	7.68	1.51	0.178	2.3
Сыворотка крови человека 3	138	16.3	2.36	0.278	1.7
Сыворотка крови человека 4	443	52.3	8.74	1.03	2.0
Сыворотка крови человека 5	970	114	17.0	2.01	1.7
Сыворотка крови человека 6	2012	237	33.4	3.94	1.7
Сыворотка крови человека 7	17514	2067	261	30.8	1.5
Сыворотка крови человека 8	33353	3936	679	80.1	2.0
PC CARDII1	148	17.5	2.20	0.260	1.5
PC CARDII2	5229	617	85.4	10.1	1.6

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801 (9-минутная аппликация)					
Образец	Внутрилабораторная прецизионность				
	Среднее значение		Станд. откл. (SD)		Кэф. вариации (CV)
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
Сыворотка крови человека 1	20.8	2.45	0.961	0.113	4.6
Сыворотка крови человека 2	65.1	7.68	2.09	0.247	3.2
Сыворотка крови человека 3	138	16.3	4.27	0.504	3.1
Сыворотка крови человека 4	443	52.3	13.0	1.53	2.9
Сыворотка крови человека 5	970	114	25.0	2.95	2.6
Сыворотка крови человека 6	2012	237	54.6	6.44	2.7
Сыворотка крови человека 7	17514	2067	565	66.7	3.2
Сыворотка крови человека 8	33353	3936	939	111	2.8
PC CARDII1	148	17.5	3.89	0.459	2.6
PC CARDII2	5229	617	137	16.2	2.6

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys proBNP II, (18-минутная аппликация; у), [REF] 08836752190/09315284190, с тестом Elecsys proBNP II, (18-минутная аппликация; х), [REF] 07027664190, на анализаторе cobas e 801 были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 163

Регрессия Пассинга — Баблока⁷⁰ Линейная регрессия

$y = 1.02x + 1.66$ $y = 1.02x - 3.92$

$r = 0.991$ $r = 1.00$

Концентрации в образцах составляли от 16.8 до 34019 пг/мл (1.98 и 4014 пмоль/л).

б) При сравнении теста Elecsys proBNP II, (9-минутная аппликация; у), [REF] 08836752190/09315284190, с тестом Elecsys proBNP II, (9-минутная аппликация; х), [REF] 07027664190, на анализаторе cobas e 801 были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 162

Регрессия Пассинга — Баблока⁷⁰ Линейная регрессия

$y = 1.02x - 7.82$ $y = 1.01x + 64.1$

$r = 0.990$ $r = 1.00$

Концентрации в образцах составляли от 16.5 до 34207 пг/мл (1.95 и 4036 пмоль/л).

с) При сравнении теста Elecsys proBNP II, (18-минутная аппликация), [REF] 08836752190/09315284190 (анализатор cobas e 801; у), с тестом Elecsys proBNP II, [REF] 08836736190/09315268190 (анализатор cobas e 601; х), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 162

Регрессия Пассинга — Баблока⁷⁰ Линейная регрессия

$y = 1.03x - 3.43$ $y = 1.04x - 16.3$

$r = 0.985$ $r = 0.999$

Концентрации в образцах составляли от 16.8 до 34019 пг/мл (1.98 и 4014 пмоль/л).

д) При сравнении теста Elecsys proBNP II, (9-минутная аппликация; у), [REF] 08836752190/09315284190, с тестом Elecsys proBNP II, (18-минутная аппликация; х), [REF] 08836752190/09315284190, на анализаторе cobas e 801 были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 161

Регрессия Пассинга — Баблока⁷⁰ Линейная регрессия

$y = 0.973x + 1.02$ $y = 0.960x + 56.2$

$r = 0.991$ $r = 0.999$

Концентрации в образцах составляли от 16.5 до 33783 пг/мл (1.95 и 3986 пмоль/л).

е) При сравнении теста Elecsys proBNP II, [REF] 08836752190/09315284190 (анализатор cobas e 402; у), с тестом Elecsys proBNP II, [REF] 08836752190/09315284190 (анализатор cobas e 801; х), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 176

Регрессия Пассинга — Баблока⁷⁰ Линейная регрессия

$y = 0.956x - 5.70$ $y = 0.954x + 37.6$

$r = 0.964$ $r = 0.997$

Концентрации в образцах составляли от 11.0 до 34847 пг/мл (1.30 и 4112 пмоль/л).

Аналитическая специфичность

При использовании теста Elecsys proBNP II не наблюдалось значимой перекрестной реактивности с перечисленными ниже веществами, тестирование проводилось при концентрации NT-proBNP около 100 пг/мл и 2500 пг/мл (максимальная исследованная концентрация):

Перекрестно реагирующее вещество	Испытанная концентрация
Адреномедуллин	1.0 нг/мл

Elecsys proBNP II

cobas®

Перекрестно реагирующее вещество	Испытанная концентрация
Альдостерон	0.6 нг/мл
Ангиотензин I	0.6 нг/мл
Ангиотензин II	0.6 нг/мл
Ангиотензин III	1.0 нг/мл
ANP ₂₈	3.1 мкг/мл
Arg-вазопрессин	1.0 нг/мл
BNP ₃₂	3.5 мкг/мл
CNP ₂₂	2.2 мкг/мл
Эндотелин	20 пг/мл
NT-proANP ₁₋₃₀ (preproANP ₂₆₋₅₅)	3.5 мкг/мл
NT-proANP ₃₁₋₆₇ (preproANP ₅₆₋₉₂)	1.0 нг/мл
NT-proANP ₇₉₋₉₈ (preproANP ₁₀₄₋₁₂₃)	1.0 нг/мл
Ренин	50 нг/мл
Уродипатин	3.5 мкг/мл

Список литературы

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2016;18(8):891-975.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology. Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2013 15;128(16):1810-1852.
- Taylor CJ, Rutten FH, Brouwer JR, et al. Practical guidance on heart failure diagnosis and management in primary care: recent EPCCS recommendations. Br J Gen Pract. 2017;67(660):326-327.
- Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. Clin Chim Acta 2004;341:41-48.
- McGrady M, Reid CM, Shiel L, et al. NT-proB natriuretic peptide, risk factors and asymptomatic left ventricular dysfunction: results of the SCREENING Evaluation of the Evolution of New Heart Failure study (SCREEN-HF). Int J of Card 2013;169(2):133-138.
- Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2006;47(2):345-353.
- O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal proBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. Journ of Card Fail 2005;11(5):9-14.
- Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N, et al. Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and pre-clinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy European Journal of Heart Failure 2013;15:1102-1112.
- Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. Clin Endocrinol 1997;47(3):287-296.
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients The International Collaborative of NT-proBNP Study Euro Heart Journ 2006;27(3):330-337.
- Richards AM, Nicholls GM, Yandle TG, et al. Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin: New Neurohormonal Predictors of Left Ventricular Function and Prognosis After Myocardial Infarction. Circulation 1998;97:1921-1929.
- Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. Eur J Heart Fail 2004;6:327-333.
- Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Riiskjaer M, et al. Risk prediction in acute coronary syndrome from serial in-hospital measurements of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Acute Card Care 2008;10:159-166.
- Dallmeier D, Pencina MJ, Rajman I, et al. Serial measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary heart disease. PLoS One 2015;28;10(1):e0117143.
- James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. NT proBNP and other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients with Unstable Coronary Artery Disease. GUSTO IV Substudy. Circulation 2003;108:275-281.
- Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in. Circulation 2004;110(15):2168-2174.
- Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). J Am Coll Cardiol 2008;16;52(12):997-1003.
- Januzzi JL, Throughton R. Are Serial BNP Measurements Useful in Heart Failure Management? Serial Natriuretic Peptide Measurements Are Useful in Heart Failure Management. Circulation 2013;127:500-508.
- Mair J, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? 2016 12. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017;6(4):321-328.
- Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic Implications of changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2016;68:2425-2436.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Circulation. 2014;130:1579-88.
- Bergmark BA, Morrow DA, Bhatt DL, et al. Natriuretic peptides versus a clinical history of heart failure for risk prediction in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(19):681.
- Bidadkosh A, Lambooy SPH, Heerspink HJ, et al. Predictive Properties of Biomarkers GDF-15, NTproBNP, and hs-TnT for Morbidity and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes With Nephropathy. Diabetes Care. 2017;40(6):784-792.
- Hamano K, Nakadaira I, Suzuki J, et al. N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2014;10:585-589.
- Hillis GS, Welsh P, Chalmers J, et al. The relative and combined ability of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014;37(1):295-303.
- Bruno G, Landi A, Barutta F, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide is a stronger predictor of cardiovascular mortality than C-reactive protein and albumin excretion rate in elderly patients with type 2 diabetes: The Casale Monferrato population-based study. Diabetes Care. 2013;36(9):2677-2682.
- Neuhold S, Resl M, Huelsmann M, et al. Repeat measurements of glycated haemoglobin A(1c) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: divergent behaviour in diabetes mellitus. Eur J Clin Invest. 2011;41(12):1292-8.
- Wolsk E, Claggett B, Diaz R, et al. Increases in Natriuretic Peptides Precede Heart Failure Hospitalization in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2017;136(16):1560-1562.
- Jarolim P, White WB, Cannon CP, et al. Serial measurement of natriuretic peptides and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE trial. Diabetes Care. 2018; 41(7): 1510-1515.
- Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2013;62(15):1365-72.

Elecsys proBNP II

cobas®

- 31 Kemp Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E, et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. *Europace* 2020;22(1):24-32.
- 32 De Bold AJ. Atrial Natriuretic Factor: A Hormone Produced by the Heart. *Science* 1985;230:767-770.
- 33 Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999;134:437-444.
- 34 Clerico A, Passino C, Franzini M, et al. Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: Where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides. *Clin Chimica Acta* 2015;443:17-24.
- 35 De Bold AJ, Boerenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
- 36 Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, et al. Relationship of Increased Plasma Atrial Natriuretic Factor and Renal Sodium Handling During Immersion-induced Central Hypervolemia in Normal Humans. *J Clin Invest* 1987;79:738-745.
- 37 Eurlings LW, Sanders-van Wijk S, van Kraaij DJ, et al. Risk stratification with the use of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements during admission and early after discharge in heart failure patients: post hoc analysis of the PRIMA study. *J Card Fail* 2014;20(12):881-890.
- 38 Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLLaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart* 2014;100(2):115-125.
- 39 Stienen S, Salah K, Dickhoff C, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Measurements Until a 30% Reduction Is Attained During Acute Decompensated Heart Failure Admissions and Comparison With Discharge NT-proBNP Levels: Implications for In-Hospital Guidance of Treatment. *J Card Fail* 2015;21(11):930-934.
- 40 Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? *Eur J Heart Fail* 2015;17(9):936-944.
- 41 Savarese G, Musella F, D'Amore C, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2014;2(2):148-158.
- 42 Sargento L, Satendra M, Longo S, et al. Early NT-proBNP decrease with ivabradine in ambulatory patients with systolic heart failure. *Clin Cardiol*. 2013;36(11):677-682.
- 43 Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-1538.
- 44 Packer M, McMurray JJV, Desai Akshay S, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation* 2015;6:131(1):54-61.
- 45 Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-1395.
- 46 Latini R, Masson S, Pirelli S, et al. Circulating cardiovascular biomarkers in recurrent atrial fibrillation: data from the GISSI-Atrial fibrillation trial. *J Intern Med* 2011;269(2):160-171.
- 47 Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009;120:1768-1774.
- 48 Seegers J, Zabel M, Gruter T, et al. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation. *Open Heart* 2015;2:e000182.
- 49 Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1582-90.
- 50 Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760-771.
- 51 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.
- 52 Brune K, Katus HA, Moecks J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict the risk of cardiovascular adverse events from antiinflammatory drugs: apilot trial. *Clin Chem* 2008;54(7):1149-1157.
- 53 Bojunga J, Sarrazin C, Hess G, et al. Elevated plasma levels of Nterminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic hepatitis C during interferon-based antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2006;12(36):5875-5877.
- 54 Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug safety* 2006;29(7):567-586.
- 55 Giannitsis E. Rationale for testing the cardiovascular risk for patients with COX-2 inhibitors on the basis of biomarker NT-proBNP. *Clin Lab* 2005;51(1-2):63-83.
- 56 Häupl T, Burmester GR, Giannitsis E, et al. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide: a biomarker for detecting cardiovascular risks in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):838-839.
- 57 Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients undergoing noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32.
- 58 Natriuretic Peptides Studies Collaboration. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(10):840-849.
- 59 Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-1718.
- 60 Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnea. *Eur J Heart Fail* 2004;6:63-70.
- 61 Tzikas S, Keller T, Wild PS, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide in the general population/insighs from the Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(5):1125-33.
- 62 Liao JN, Chao TF, Kuo JY, et al. Age, sex and blood pressure-related influences on reference values of left atrial deformation and mechanics from a large-scale Asian population. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):e006077.
- 63 Albers S, Mir TS, Haddad M, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(1):80-85.
- 64 Al-Barjas M, Nair D, Morris R, et al. How can the role of N terminal pro B Natriuretic Peptide (NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? A prospective observational comparative study. *Eur J Heart Fail* 2004;3:51 Supplement 1.
- 65 Gustafsson F, Badskjær J, Hansen F, et al. Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography. *Heart Drug* 2003;3:141-146.
- 66 Zaphiriou A, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study.
- 67 Gustafsson F, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail*. 2005 Jun;11(5 Suppl):S15-20.

Elecsys proBNP II

cobas®

- 68 Taylor CJ, et al. Primary care REFerral for Echocardiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. Br J Gen Pract. 2017 Feb;67(655):e94-e102.
- 69 Ibrahim I, Kuan WS, Frampton C, et al. Superior performance of N-terminal pro brain natriuretic peptide for diagnosis of acute decompensated heart failure in an Asian compared with a Western setting. Eur J Heart Fail. 2017 Feb;19(2):209-217.
- 70 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Для получения дополнительной информации обо всех необходимых компонентах (если они доступны в вашей стране), обращайтесь к руководству оператора конкретного анализатора, соответствующим инструкциям и инструкциям для соответствующих приложений.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Сводный отчет о безопасности и технических характеристиках представлен по ссылке:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog. Roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем для растворения
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.Roche.com
+800 5505 6606



Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Показания

Иммуноtest для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения N-концевого фрагмента пронатрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест используется как вспомогательный метод диагностики у пациентов с подозрением на хроническую сердечную недостаточность и для выявления легких форм сердечной дисфункции.

Тест также используется как вспомогательный метод при оценке степени тяжести сердечной недостаточности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Еще одним вариантом применения является стратификация риска у пациентов с острым коронарным синдромом и хронической сердечной недостаточностью, также тест может быть использован для контроля терапии у пациентов с дисфункцией левого желудочка.

Этот тест можно применять при оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Его также используют в качестве вспомогательного метода для оптимизации кардиопротективной терапии при выявлении пациентов из группы риска, страдающих сахарным диабетом 2 типа и не имеющих установленных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Этот тест можно применять для выявления лиц с высоким риском развития фибрилляции предсердий среди пожилых людей. Электрохемилюминесцентный иммуноtest "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 5 пг/мл (0,6 пмоль/л).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 50 до 35000 пг/мл в пределах 80-120%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации (CV):

В диапазоне концентраций: 10-50 пг/мл SD ≤ 6 пг/мл

В диапазоне концентраций: 50-100 пг/мл CV ≤ 13 %

В диапазоне концентраций: 100-250 пг/мл CV ≤ 8 %

В диапазоне концентраций: >250 пг/мл CV ≤ 5 %

Тест на открытие

Соответствие измеренной концентрации аналита в пробе, полученной путем смешивания равных объемов калибратора с низким уровнем концентрации и калибратора с высоким уровнем концентрации, составляет 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, пг/мл
20%	2000-9000
50%	10000-20000

80%

22000-31000

pH (при 25 °C)

R1 5,7-5,9

R2 5,7-5,9

M 7,4±0,05

Плотность

R1 0,914-1,117 г/см³R2 0,916-1,120 г/см³M 1,01 г/см³ ± 5%

Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8°C. Срок хранения не вскрытой кассеты – до окончания указанного срока годности (максимально 18 месяцев с даты изготовления, дату изготовления см. на упаковке).

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), вариант исполнения на 300 тестов.

Продукция Рош, обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется пользователю вместе с отгрузочными документами и иными. Дополнительно, пользователь всегда имеет возможность скачать инструкцию на нужном языке с сайта, ссылка на который указана на упаковке медицинского изделия.

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64.

Для получения электронной версии инструкции необходимо перейти на сайт, указанный на маркировке изделия, выбрать интересующий каталожный номер изделия и использовать ту версию инструкции, которая предназначена для использования на территории РФ (в наименовании такой версии указано «RU»).

Упаковка

Реагенты в наборе готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Необходимая для корректной работы информация доступна посредством cobas link. Кассета cobas e промаркирована как PBNPX.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 12,4 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе 21,0 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 19,7 мл.

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм ± 10% x 22 мм ± 10% x 81,65 мм ± 10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 26 мл ± 10%

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты (Флакон с реагентом М (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (черная крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки): 25,8 мм ± 10%

Ширина (всей крышки): 21,8 ± 10%

Высота (всей крышки): 28,8 ± 10%

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 95 мм ± 10% x 34 мм ± 10% x 114 мм ± 10%.

Вес: 132 г ± 10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

В соответствии с Регламентом EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратиться к инструкции по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Знак СЕ с указанием номера уполномоченного органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Вверх		QR – код
	Опасность для здоровья		Уникальный идентификатор товара

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
4. Название и адрес производителя
5. Страна происхождения
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 300 испытаний
8. Номер лота
9. Срок годности
10. Только для диагностики *in vitro*
11. СЕ-маркировка с указанием номера уполномоченного органа
12. Температурные ограничения
13. Предупреждение: Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
14. Кодовое обозначение опасности: H317
15. Коды мер предосторожности: P261, P272, P280, P501
16. Коды ответных мер: P333+P313, P362+P364
17. Предупреждение: Опасность для здоровья
18. QR – код
19. Дата изготовления
20. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
21. Логотип изготовителя
22. Уникальный идентификатор товара

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Состав
4. ACN (номер теста)
5. Содержимого достаточно для проведения 300 тестов
6. Номер лота
7. Срок годности
8. Температурный диапазон
9. Только для диагностики *in vitro*
10. QR-код
11. Логотип изготовителя
12. Предупреждение: Опасность для здоровья
13. Кодовое обозначение опасности: H317

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), вариант исполнения на 300 тестов

Регистрационное удостоверение № РЗН 2021/14423 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Инструкция по применению на русском языке на бумажном носителе предоставляется отдельно (для запроса необходимо обратиться к уполномоченному представителю на территории РФ, контакты см. выше).

Кат. номер 09315284190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и

окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), вариант исполнения на 300 тестов с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), вариант исполнения на 300 тестов соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, регистрационное удостоверение № РЗН 2022/14057.

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Примечание:

Модули иммунохимические cobas e:

cobas e 801: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c 503 и cobas e 801).

cobas e 402: Платформа модульная «cobas-пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия (состоит из модулей cobas c303, cobas e402).

Используются совместно с

Набор калибраторов для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (CalSet ProBNP II cobas e analyzers),

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 23 сентября 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика
НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

09315284500V3.0

Elecsys proBNP II

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), в вариантах исполнения

II. Реагенты в кассете для количественного определения N-концевого фрагмента про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys proBNP II cobas e analyzers/PBNPX), вариант исполнения на 300 тестов»

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 22 сентября 2022 года

[подпись]

Кристиан Бовенкерк (Christian Bovenkerk)

Менеджер проекта отдела нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim);
тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре:
3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Пониковски П, Вурс А.А., Анкер С.Д. (Ponikowski P, Voors AA, Anker SD) и др. 2016 "ESC Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности". "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2016;18(8):891-975.
- 2 Янси К.В., Джессуп М., Бозкурт Б. (Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B) и др. 2013 "ACCF/АНА руководство по борьбе с сердечной недостаточностью: доклад Американского коллегии кардиологов. Фонд Американской сердечной ассоциации Целевая группа по практическим рекомендациям". Журнал "Кровообращение" 2013 15;128(16):1810-1852.
- 3 Тейлор К.Д., Руттен Ф.Х., Брауэр Д.Р. (Taylor CJ, Rutten FH, Brouwer JR) и др. "Практическое руководство по диагностике и контролю сердечной недостаточности в первичной медицинской помощи: последние рекомендации ЕРССС". "Британский журнал общей практики" 2017;67(660):326-327.
- 4 Мюллер Т., Джегенхубер А., Поелц В. (Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W) и др. "Сравнение "голова-к-голове" диагностической полезности BNP и NT-proBNP в нарушениях функции сердца с симптомами и без симптоматики". "Протоколы клинической химии" 2004;341:41-48.
- 5 МакГрэди М., Рейд К.М., Шиел Л. (McGrady M, Reid CM, Shiel L) и др. "NT-proB натрийуретический пептид, факторы риска и бессимптомная дисфункция левого желудочка: результаты скрининговой оценки развития новой сердечной недостаточности (SCREEN-HF)". "Международный журнал кардиологии" 2013;169(2):133-138.
- 6 Костелло-Боерригтер Л.К., Боерригтер Д., Редфилд М.М. (Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM) и др. "Амино-терминальный натрийуретический пептид В-типа и натрийуретический пептид В-типа в общем сообществе: детерминанты и обнаружение дисфункции левого желудочка". "Журнал Американской коллегии кардиологов" 2006;47(2):345-353.
- 7 О'Донохью М., Чен А., Бэггисх А.Л. (O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL) и др. "Влияние фракции выброса на уровни N-терминального ProBNP и BNP у пациентов с острой ХСН: анализ из обследования PropNP диспное в исследовании неотложной помощи (PRIDE)". "Журнал сердечной недостаточности" 2005;11(5):9-14.
- 8 Муредду Д.Ф., Танатини Л., Агабити Н. (Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N) и др. "Оценка различных стратегий выявления бессимптомной дисфункции левого желудочка и доклинической (стадии В) сердечной недостаточности у пожилых людей. Результаты исследования "PREDICTOR", основанного на популяциях в Центральной Италии". "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2013;15:1102-1112.
- 9 Хант П.Д., Ричардс А.М., Николлз М.Д. (Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG) и др. "Иммунореактивный аминотерминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-PROBNP): новый маркер нарушений сердечной деятельности". Журнал "Клиническая эндокринология" 1997;47(3):287-296.
- 10 Джануззи Д.Л., ван Кимменад Р., Лэйнчбури Д. (Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J) и др. "NT-proBNP-тестирование для диагностики и краткосрочного прогноза при острой дестабилизированной сердечной недостаточности: международный объединенный анализ 1256 пациентов. Международное сотрудничество по исследованию NT-proBNP". "Европейский журнал сердца" 2006;27(3):330-337.
- 11 Ричардс А.М., Николлз Д.М., Яндл Т.Д. (Richards AM, Nicholls GM, Yandle TG) и др. "Плазменный N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида и Адреномедуллин: Новые нейрогормональные предикторы функции левого желудочка и прогноз после инфаркта миокарда". Журнал "Кровообращение" 1998;97:1921-1929.
- 12 Галвани М., Феррини Д., Оттани Ф. (Galvani M, Ferrini D, Ottani F). "Натрийуретические пептиды для стратификации риска у пациентов с острыми коронарными синдромами". "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2004;6:327-333.
- 13 Наргаард Б.Л., Теркелсен К.Д., Риискджаер М. (Nargaard BL, Terkelsen CJ, Riiskjaer M) и др. "Прогноз риска при остром коронарном синдроме после серийных имплантационных измерений N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа". Журнал "Лечение в неотложной кардиологии" 2008;10(3):159-166.
- 14 Дэлмейер Д., Пенсина М.Д., Рэджемэн И. (Dallmeier D, Pencina MJ, Rajman I) и др. "Серийные измерения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ишемической болезнью сердца". Журнал "PLoS One (Общественная научная библиотека)" 2015;28;10(1):e0117143.
- 15 Джэймс С.К., Линдэл Б., Сиебэн А. (James SK, Lindahl B, Siebahn A) и др. "NT proBNP и другие маркеры риска для отдельного прогноза смертности и последующего инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной болезнью коронарных артерий. Подисследование GUSTO IV". Журнал "Кровообращение" 2003;108:275-281.
- 16 Беттенкорт П., Азеведо А., Пимента Д. (Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J) и др. "N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида предсказывает результат после выписки из больницы". Журнал "Кровообращение" 2004;110(15):2168-2174.
- 17 Мэссон С., Латини Р., Анэнд И.С. (Masson S, Latini R, Anand IS) и др. "Прогностическая ценность изменений N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в Val-HeFT (Испытание сердечной недостаточности Валсартан)". "Журнал Американской коллегии кардиологов" 2008;16;52(12):997-1003.

- 18 Джануззи Д.Л., Трoutтон Р. (Januzzi JL, Throughton R). "Являются ли серийные измерения BNP полезными в контроле сердечной недостаточности? Серийные измерения натрийуретического пептида полезны при лечении сердечной недостаточности". Журнал "Кровообращение" 2013;127:500-508.
- 19 Мэйр Д., Линдэл Б., Джанинтис Е. (Mair J, Lindahl B, Giannitsis E) и др. "Будет ли садукрил-валсартан уменьшать клиническую пользу тестирования натрийуретического пептида В-типа при лечении в неотложной кардиологии?" 2016 12. "Европейский журнал сердца - Лечение в неотложной кардиологии". 2017;6(4):321-328
- 20 Зил М.Р., Клэггетт Б.Л., Прескотт М.Ф. (Zile MR, Claggett BL, Prescott MF) и др. "Прогностические последствия изменений N-терминального натрийуретического пептида Pro-B-типа у пациентов с сердечной недостаточностью". Журнал Американской коллегии кардиологов 2016;68:2425-2436.
- 21 Сцирика Б.М., Браунволд Е., Раз И. (Scirica BM, Braunwald E, Raz I) и др. "Сердечная недостаточность, саксаглиптин и сахарный диабет: наблюдения из рандомизированного исследования SAVOR-TIMI 53". Журнал "Кровообращение" 2014;130:1579-88.
- 22 Бергмарк Б.А., Морроу Д.А., Батт Д.Л. (Bergmark BA, Morrow DA, Bhatt DL) и др. "Натрийуретические пептиды в сравнении с клинической историей сердечной недостаточности для прогнозирования риска у пациентов с диабетом". Журнал Американской коллегии кардиологов 2019; 73(19):681.
- 23 Бидадкош А., Лэмбоу С.П.Х., Хирспинк Х.Д. (Bidadkosh A, Lambooy SPH, Heerspink HJ) и др. "Прогнозирующие свойства биомаркеров GDF-15, NTproBNP и hs-TnT для заболеваемости и смертности у пациентов с диабетом 2 типа с нефропатией". Журнал "Диабетический уход" 2017;40(6):784-792.
- 24 Хамано К., Накадаира И., Судзуки Д. (Hamano K, Nakadaira I, Suzuki J) и др. "N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида связан с микрососудистыми осложнениями при диабете 2 типа". Журнал "Здоровье сосудов и управление рисками" 2014;10:585-589.
- 25 Хиллис Д.С., Уэлш П., Чэлмерс Д. (Hillis GS, Welsh P, Chalmers J) и др. "Относительная и комбинированная способность высокочувствительного сердечного тропонина Т и N-терминального натрийуретического пептида про-В типа в прогнозе сердечно-сосудистых событий и смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа". Журнал "Диабетический уход" 2014;37(1):295-303.
- 26 Бруно Д., Лэнди А., Барутта Ф. (Bruno G, Landi A, Barutta F) и др. "N-терминальный промозговой натрийуретический пептид является более сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности, чем С-реактивный белок и уровень экскреции альбумина у пожилых пациентов с диабетом 2 типа: Популяционное исследование Casale Monferrato". Журнал "Диабетический уход" 2013;36(9):2677-2682.
- 27 Ньюхолд С., Ресл М., Хуелсманн М. (Neuhold S, Resl M, Huelsmann M) и др. "Повторные измерения гликированного гемоглобина A(1c) и N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа: дивергентное поведение при сахарном диабете". "Европейский журнал клинических исследований". 2011;41(12):1292-8.
- 28 Уолск Е., Клэггетт Б., Диаз Р. (Wolsk E, Claggett B, Diaz R) и др. "Повышение уровня натрийуретических пептидов предшествует госпитализации с сердечной недостаточностью у пациентов с недавним коронарным событием и сахарным диабетом 2 типа". Журнал "Кровообращение" 2017;136(16):1560-1562.
- 29 Джэролим П., Уайт В.Б., Кэннон К.П. (Jarolim P, White WB, Cannon CP) и др. "Серийное измерение натрийуретических пептидов и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с диабетом 2 типа в исследовании EXAMINE". Журнал "Диабетический уход" 2018;41(7):1510-1515.
- 30 Хуелсманн М., Ньюхолд С., Ресл М. (Huelsmann M, Neuhold S, Resl M) и др. "PONTIAC (отбор NT-proBNP для профилактики сердечных событий в популяции пациентов с сахарным диабетом без сердечных заболеваний в анамнезе): проспективное рандомизированное контролируемое исследование". "Журнал Американской коллегии кардиологов" 2013;62(15):1365-72.
- 31 Кемп Гудмундсдоттир К., Фредрикссон Т., Свеннберг Е. (Kemp Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E) и др. "Поэтапный массовый скрининг на фибрилляцию предсердий с использованием N-терминального натрийуретического пептида В-типа: исследование STROKESTOP II". Журнал "Европейс" (Europace) 2020;22(1):24-32.
- 32 Де Болд А.Д. (De Bold AJ). "Предсердный натрийуретический фактор - гормон, вырабатываемый сердцем". Журнал "Наука" 1985;230:767-770.
- 33 Вали Н., Гобинет А., Борденев Л. (Valli N, Gobinet A, Bordenave L). "Обзор 10 лет клинического использования натрийуретического пептида мозга в кардиологии". "Журнал лабораторной и клинической медицины" 1999;134:437-444.
- 34 Клерико А., Пассино К., Франзини М. (Clerico A, Passino C, Franzini M) и др. "Исследование сердечного биомаркера в клинической лаборатории: Где мы находимся? Общий обзор методологии с особым упором на натрийуретические пептиды". Журнал "Протоколы клинической химии" 2015;443:17-24.
- 35 Де Болд А.Д., Боеренштейн Х.Б., Вересс А.Т. (De Bold AJ, Boerenstein HB, Veress AT) и др. "Быстрый и мощный натрийуретический ответ на внутривенную инъекцию экстрактов предсердий у крыс". Журнал "Науки о жизни" 1981;28:89-94.

- 36 Эпштейн М., Лоутзенхизер Р., Фридлэнд Е. (Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E) и др. "Связь повышенного плазменного предсердного натрийуретического фактора и переработки натрия почками во время иммерсии, индуцированной центральной гиперволемией у нормальных людей". "Журнал клинических исследований" 1987;79:738-745.
- 37 Еурлингс Л.В., Сэндерс-ван Виджк С., ван Краайдж Д.Д. (Eurlings LW, Sanders-van Wijk S, van Kraaij DJ) и др. "Стратификация риска с использованием серийных измерений N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа при госпитализации и сразу после выписки у пациентов с сердечной недостаточностью: послеоперационный анализ исследования PRIMA". "Журнал сердечной недостаточности" 2014;20(12):881-890.
- 38 Салэх К., Кок В.Е., Еурлингс Л.В. (Salah K, Kok WE, Eurlings LW) и др. "Новая модель возникновения риска для пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, включающих уровни N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа: европейское сотрудничество по острой декомпенсированной сердечной недостаточности: Показатель ELAN-HF". Журнал "Сердце" 2014;100(2):115-125.
- 39 Стиенен С., Салэх К., Дикхофф К. (Stienen S, Salah K, Dickhoff C) и др. "Измерения N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) до 30 %-го сокращения достигается при госпитализации с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью и сравнения с уровнями NT-proBNP при выписке: Выводы для внутрибольничных правил лечения". "Журнал сердечной недостаточности" 2015;21(11):930-934.
- 40 Стиенен С., Салэх К., Еурлингс Л.В. (Stienen S, Salah K, Eurlings LW) и др. "Борьба с двумя концепциями в определении подходящей предварительной целевой дозы лечения до выписки N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью: абсолютные или относительные уровни при выписке?" "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2015;17(9):936-944.
- 41 Сэверес Д., Муселла Ф., Д'Амор К. (Savarese G, Musella F, D'Amore C) и др. "Изменения натрийуретических пептидов предсказывают госпитализацию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: метаанализ". Журнал "JACC Сердечная недостаточность" 2014;2(2):148-158.
- 42 Саргенто Л., Сатендра М., Лонго С. (Sargento L, Satendra M, Longo S) и др. "Раннее снижение NT-proBNP с ивабрадином у пациентов с амбулаторным синдромом с систолической сердечной недостаточностью". Журнал "Клиническая кардиология". 2013;36(11):677-682.
- 43 Мэссон С., Латини Р., Анэнд И.С. (Masson S, Latini R, Anand IS) и др. "Прямое сравнение натрийуретического пептида В-типа (BNP) и аминокислотного терминального proBNP у большой популяции пациентов с хронической и симптоматической сердечной недостаточностью: данные Испытания сердечной недостаточности Валсартан (Val-HeFT)". Журнал "Клиническая химия" 2006;52:1528-1538.
- 44 Пэкер М., МакМуррей Д.Д.В., Десей Акшэй С. (Packer M, McMurray JJV, Desai Akshay S) и др. "Ингибирование Неприлизинном ангиотензинового рецептора по сравнению с Эналаприлом на риск клинического прогрессирования у выживших пациентов с сердечной недостаточностью". Журнал "Кровообращение" 2015;6;131(1):54-61.
- 45 Соломон С.Д., Зил М., Пиеск Б. (Solomon SD, Zile M, Pieske B) и др. "Ингибирование неприлизинном ангиотензинового рецептора LCZ696 при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование фазы 2". Журнал "Lancet" 2012;380:1387-1395.
- 46 Латини Р., Мэссон С., Пирелли С. (Latini R, Masson S, Pirelli S) и др. "Циркулирующие биомаркеры сердечно-сосудистой системы при рецидивирующей мерцательной аритмии: данные исследования фибрилляции предсердий GISSI". "Журнал внутренней медицины" 2011;269(2):160-171.
- 47 Паттон К.К., Эллиноу П.Т., Хекберт С.Р. (Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR) и др. "N-терминальный натрийуретический пептид В-типа является основным предиктором развития фибрилляции предсердий: Исследование сердечно-сосудистого здоровья". Журнал "Кровообращение" 2009;120:1768-1774.
- 48 Зигерс Д., Зейбел М., Грутер Т. (Seegers J, Zabel M, Gruter T) и др. "Натрийуретические пептиды для выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий". Журнал "Открытое сердце" 2015;2:e000182.
- 49 Хиджази З., Линдбак Д., Александер Д.Х. (Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH) и др. "Оценка риска инсульта по шкале ABC (возраст, биомаркеры, история болезни): балл риска на основе биомаркеров для прогнозирования инсульта при фибрилляции предсердий". "Европейский журнал сердца" 2016;37(20):1582-90.
- 50 Берг Д.Д., Руфф К.Т., Джаролим П. (Berg DD, Ruff CT, Jarolim P) и др. "Эффективность шкалы ABC для оценки рисков инсульта или системной эмболии и кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий в ENGAGE AF-TIMI 48". Журнал "Кровообращение" 2019;139(6):760-771.
- 51 Заморано Д.Л., Ланселлотти П., Родригез Муньоз Д. (Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D) и др. "2016 Документ с изложением позиции ESC по лечению рака и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой Комитета по практическим рекомендациям ESC: Целевая группа по лечению рака и

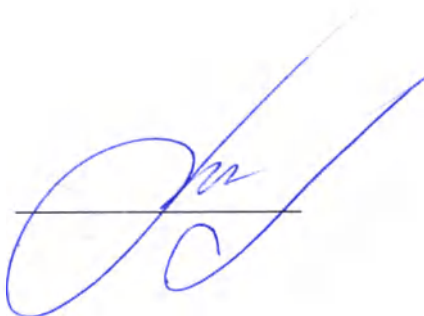
сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологии (ESC)". "Европейский журнал сердца" 2016;37(36):2768-2801.

- 52 Брун К., Катус Х.А., Моекс Д. (Brune K, Katus HA, Moecks J) и др. "Концентрации N-терминального натрийуретического пептида-B-типа предсказывают риск возникновения сердечно-сосудистых побочных эффектов от противовоспалительных препаратов: экспериментальное исследование". Журнал "Клиническая химия" 2008;54(7):1149-1157.
- 53 Боджунга Д., Сарразин К., Хесс Д. (Bojunga J, Sarrazin C, Hess G) и др. "Повышенные уровни в плазме крови N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хроническим гепатитом С во время противовирусной терапии на основе интерферона". "Всемирный журнал гастроэнтерологии" 2006;12(36):5875-5877.
- 54 Слордэл Л., Спигсет О. (Slordal L, Spigset O). "Сердечная недостаточность, вызванная несердечными препаратами". Журнал "Безопасность лекарственных препаратов" 2006;29(7):567-586.
- 55 Джиннитсис Е. (Giannitsis E). "Обоснование для тестирования сердечно-сосудистого риска для пациентов с ингибиторами COX-2 на основе биомаркера NT-proBNP". Журнал "Клиническая лаборатория" 2005;51(1-2):63-83.
- 56 Хёпл Т., Бурместер Д.Р., Джиннитсис Е. (Häupl T, Burmester GR, Giannitsis E) и др. "N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида: биомаркер для выявления сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ревматоидным артритом или остеоартритом?" Журнал "Анналы ревматических заболеваний" 2007;66(6):838-839.
- 57 Дьюсепп Е., Парлоу Д., МакДоналд П. (Duceppe E, Parlow J, MacDonald P) и др. "Рекомендации Канадского сообщества по сердечно-сосудистым заболеваниям в отношении периоперационной оценки и лечения сердечного риска для пациентов, перенесших экстракардиальную операцию". "Канадский журнал кардиологии" 2017;33(1):17-32.
- 58 Сотрудничество в изучении натрийуретических пептидов. "Натрийуретические пептиды и комплексная оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний: метаанализ индивидуальных данных участников". Журнал "Lancet Диабет и эндокринология". 2016;4(10):840-849.
- 59 Кови М.Р., Джоурдэйн П., Мейсел А. (Cowie MR, Jourdain P, Maisel A) и др. "Клинические применения тестирования натрийуретического пептида В-типа (BNP)". "Европейский журнал сердца" 1988;2;24:1710-1718.
- 60 Ниелсен Л.С., Свэнегард Д., Клитгард Н.А. (Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA) и др. "N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида для дифференциации сердечной и несердечной одышки". "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2004;6:63-70.
- 61 Тзикас С., Келлер Т., Уайлд П.С. (Tzikas S, Keller T, Wild PS) и др. "Среднерегиональный про-атриальный натрийуретический пептид в общей популяции / результаты исследования сердца Gutenberg". Журнал "Клиническая химия и Лабораторная Медицина" 2013;51(5):1125-33.
- 62 Ляо Дж. Н., Чао Т. Ф., Куо Дж. Й. (Liao JN, Chao TF, Kuo JY) и др. "Влияние возраста, пола и артериального давления на референсные значения деформации и механики левого предсердия у крупной азиатской популяции." Журнал "Визуализация сердечно-сосудистой системы". 2017;10(10): e006077.
- 63 Алберс С., Мир Т.С., Хаддэд М. (Albers S, Mir TS, Haddad M) и др. "N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида: нормальные диапазоны в педиатрической популяции, включая сравнение методов и межлабораторную изменчивость". Журнал "Клиническая химия и лабораторная медицина" 2006;44(1):80-85.
- 64 АИ-Барджэс М., Нэир Д., Моррис Р. (Al-Barjas M, Nair D, Morris R) и др. "Как можно оптимизировать роль N-терминального про В натрийуретического пептида (NT-proBNP) при скрининге сердечной недостаточности? Проспективное наблюдательное сравнительное исследование". "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2004;3:51 Дополнение 1.
- 65 Густафссон Ф., Бэдскджеэр Д., Хэнсен Ф. (Gustafsson F, Badskaer J, Hansen F) и др. "Значение N-терминального proBNP в диагностике систолической дисфункции левого желудочка у пациентов первичной помощи, направленных на эхокардиографию". Журнал "Сердечные лекарственные препараты" 2003;3:141-146.
- 66 Зафириу А. (Zaphiriou A) и др. "Диагностическая точность определения BNP и NTproBNP в плазме у пациентов, направленных из отделения первичной медпомощи с подозрением на сердечную недостаточность: результаты исследования натрийуретических пептидов в Великобритании".
- 67 Густафссон Ф. (Gustafsson F) и др. "Диагностическая и прогностическая эффективность N-концевого ProBNP у пациентов из отделения первичной медпомощи с подозрением на сердечную недостаточность". "Журнал сердечной недостаточности" 2005 июнь; 11(5 Доп.): S15-20.
- 68 Тейлор К.Дж. (Taylor CJ) и др. "Направление из отделения первичной медицинской помощи на эхокардиографию (REFER) при сердечной недостаточности: исследование диагностической точности". "Британский журнал общей практики" 2017 Фев;67(655):e94-e102.

- 69 Ибрагим И., Куан В.С., Фрэмpton С. (Ibrahim I, Kuan WS, Frampton C) и др. "Исключительная эффективность N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида для диагностики острой декомпенсированной сердечной недостаточности в азиатских странах по сравнению с западными странами". "Европейский журнал сердечной недостаточности" 2017 Фев;19(2):209-217.
- 70 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Батова Валерия Андреевна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать второго ноября две тысячи двадцать второго года

Я, Тумина Вера Андреевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Батовой Валерии Андреевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2022- 5-286.

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



В.А. Тумина



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 25 (двадцать пять) листов.



В.А. Тумина

